

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1913-1914. — N° 82.

Travail du laboratoire de Parasitologie et du laboratoire de thérapeutique
de la Faculté de Lyon

Sérothérapie et Vaccinothérapie

DE LA

BLENNORRAGIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 20 Décembre 1913

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert SALLE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire,
Né à Lons-le-Saunier, le 9 novembre 1889.



TRÉVOUX

IMPRIMERIE JULES JEANNIN

—
1913

SÉROTHÉRAPIE ET VACCINOTHÉRAPIE
DE LA BLENNORRAGIE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1913-1914. — N° 82.

Travail du laboratoire de Parasitologie et du laboratoire de thérapeutique
de la Faculté de Lyon

Sérothérapie et Vaccinothérapie

DE LA

BLENNORRAGIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 20 Décembre 1913

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert SALLE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire,
Né à Lons-le-Saunier, le 9 novembre 1889.



TRÉVOUX
IMPRIMERIE JULES JEANNIN

—
1913

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

Professeurs honoraires

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE,
LÉPINE, PIERRET, BEAUVISAGE, LACASSAGNE.

Professeurs

Cliniques médicales.....	{	MM. TRISSIER.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et accouchements.....	{	BARD.
Clinique ophtalmologique.....		X...
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	{	X...
Clinique des maladies mentales.....		FABRE.
Clinique des maladies des enfants.....	{	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes.....		NICOLAS.
Physique médicale.....	{	LEPINE (J.).
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL.
Chimie organique et toxicologie.....	{	POLLOSSON (A.).
Matière médicale et botanique.....		CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	{	HUGOUNENQ.
Anatomie.....		MOREL.
Anatomie générale et histologie.....	{	MOREAU.
Physiologie.....		GUIART.
Pathologie interne.....	{	TESTUT.
Pathologie et thérapeutique générales.....		RENAUT.
Anatomie pathologique.....	{	MORAT.
Médecine opératoire.....		COLLET.
Médecine expérimentale et comparée.....	{	LESIEUR.
Médecine légale.....		PAVIOT.
Hygiène.....	{	POLLOSSON (M.).
Thérapeutique.....		COURMONT (P.).
Pharmacologie.....	{	MARTIN (Et.).
		COURMONT (J.).
	{	PIC.
		FLORENCE.

Professeurs adjoints

Physiologie, cours complémentaire.....	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	L'ANNOIS.
Pathologie externe.....	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.....	ROCHET.

Chargés de cours complémentaires

Chimie minérale.....	BARRAL,	agréé
Propédeutique chirurgicale.....	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile.....	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements.....	COMMANDEUR,	—
Embryologie.....	LATARGET,	—
Anatomie topographique.....	PATEL,	—
Botanique.....	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale.....	VILLARD,	—
Clinique infantile.....	MOURIQUAND.	—
Déontologie et Médecine professionnelle.....	X...	—

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	LATARGET.	MOURIQUAND.	FROMENT.
COMMANDEUR.	BRETIN.	ARLOING (F.).	THEVENOT (Lucien).
NEVEU-LEMAIRE.	LERICHE.	GUILLEMARD.	PIERY.
LAROYENNE.	THEVENOT (Léon).	POLICARD.	COTTE.
VORON.	TAVERNIER.	GARIN.	DUROUX.
NOGIER.	CADE.	SAVY.	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. J. GUIART, *Président*; PIC, *Assesseur*;
MM. P. COURMONT, *Professeur* et GARIN, *Agrégé*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

*En faible témoignage de notre vive
reconnaissance et de notre profonde
affection.*

A MON FRÈRE

A MA FAMILLE

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUIART

Il nous a accueilli avec la plus grande bienveillance lorsque notre penchant pour les sciences naturelles nous a conduit vers son laboratoire ; les trois années que nous y avons passées ne s'effaceront jamais de notre souvenir. Nous le remercions pour la nouvelle marque d'estime qu'il nous donne en acceptant la présidence de notre thèse.

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIC

Nous avons retiré le plus grand profit de son enseignement. Nous lui sommes reconnaissant de l'intérêt qu'il nous a porté et du grand honneur qu'il nous fait aujourd'hui en faisant partie de notre jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. COURMONT

*Nous le remercions de la grande
amabilité qu'il nous a toujours
témoignée.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARIN

*Il n'a jamais cessé d'être pour nous
le guide sûr et dévoué en qui nous
avons mis toute notre confiance ; qu'il
soit assuré de notre respectueuse affec-
tion.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BONNAMOUR

Médecin des Hôpitaux.

*Il nous a apporté l'appui de son
expérience et de ses conseils, qu'il
reçoive l'expression de notre reconnais-
sance.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN PRINCIPAL RENAUT

Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A MES MAITRES DES FACULTÉS DES SCIENCES
ET DES FACULTÉS DE MÉDECINE
DE NANCY ET DE LYON

A MES MAITRES MILITAIRES

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. PONTIER

A MES AMIS

LES DOCTEURS R. MORLOT, L. SALLÈS
CH. GRANDCLAUDE, F. DE COUGNY-PRÉFELN

Qu'il nous soit permis d'assurer de notre gratitude :

MM.

le Professeur NICOLAS, de la Faculté de Médecine
de Lyon ;

le Professeur OLTRAMARE, de la Clinique derma-
tologique de Genève ;

le Docteur NICOLLE, Directeur de l'Institut Pasteur
de Tunis ;

le Médecin Principal TOUBERT, de l'Hôpital Mili-
taire Desgenettes ;

le Professeur agrégé MOURIQUAND ;

le Docteur LECLERC, Médecin des Hôpitaux ;

le Médecin-Major PHEULPIN ;

le Docteur DREYFUS, Chef de Clinique à l'Hôpital
cantonal de Genève ;

le Docteur A. AUGAGNEUR ;

le Docteur LUTVWIG, de l'Université de Stras-
bourg ;

les Docteurs LAPHIN, WALTER et MERLAND,

*qui ont puissamment contribué à accroître
notre documentation.*

INTRODUCTION

La thérapeutique de la blennorrhagie, comme celle de toutes les maladies infectieuses à agent causal déterminé, est actuellement à l'ordre du jour. On a employé pour la constituer les moyens les plus divers : les sérums antigonococciques qui paraissent théoriquement l'idéal et ne donnent que peu de résultats. La vaccinothérapie dérivant de la méthode de Wright, l'autosérothérapie dans certains cas et récemment, en se basant sur l'analogie, sinon l'homologie du méningocoque de Weichselbaum et du gonocoque de Neisser, le sérum antiméningococcique. Les travaux faits jusqu'à ce jour sur ces moyens de traitement sont fort nombreux et le plus souvent du plus haut intérêt, mais aucun auteur ne les a synthétisés ; nous voudrions jeter sur eux un coup d'œil d'ensemble, en faire une sorte de revue générale et en tirer le plus d'applications utiles.

Nous joindrons à ces constatations les observations qu'il nous a été donné de faire personnellement au cours de ces dernières années.

PREMIÈRE PARTIE

Les Sérums

CHAPITRE PREMIER

Le sérum antigonococcique. Données générales sur l'immunisation passive dans la blennorrhagie. L'auto-sérothérapie.

A la suite des recherches de Charrin, de Chamberland, de Richet et Héricourt sur la possibilité de développer chez les animaux l'état d'immunité, après les travaux fondamentaux de Roux et Yersin, de Frankel, de Behring et Kitasako sur le sérum antidiphtérique, la faculté d'apporter à un organisme malade des anticorps tout préparés incita les théra-

peutes à appliquer cette féconde découverte à la guérison des autres maladies infectieuses. Ce n'est cependant qu'en 1906 que nous trouvons, dans la littérature médicale, les premiers résultats fournis par l'emploi d'un sérum antigonococcique, et si il ne fut pas utilisé plus tôt, c'est parce que les difficultés d'étude que présente le gonocoque, au point de vue de ses cultures et de sa toxine, sont multiples.

Les plus anciennes tentatives d'immunisation contre le gonocoque sont rapportées par de Christmas qui publie, en août 1897, dans les Annales de l'Institut Pasteur, un travail sur ce microbe et sa toxine à la suite d'expériences sur le lapin et la chèvre. A peu près à la même époque, Wassermann tente d'immuniser des animaux avec la toxine du gonocoque qu'il considère comme un endotoxine pure, il n'y réussit pas, la cause de ses insuccès étant due, d'après de Christmas, à l'emploi de milieux de cultures défavorables.

En 1897 également, et en 1898, Nicolaysen, Laitinen et Schæffer étudient la toxine, mais n'en apprécient pas l'action *in vivo*.

En 1900, de Christmas reprend la question, son travail porte surtout sur les moyens de culture du gonocoque propres à l'obtention de la gonotoxine et sur les effets déterminés par les injections intracérébrales de celle-ci chez le cobaye. Il constate que le sérum d'un animal qui reçoit des doses successives et progressivement croissantes de gonotoxine sous la peau, devient antitoxique et capable de neu-

traliser la toxine *in vitro*. Si l'on injecte dans la masse cérébrale d'un cobaye une petite quantité d'un tel sérum, puis une dose, habituellement mortelle, de toxine, l'animal résiste à l'intoxication, on a donc ainsi créé un état d'immunité sérothérapique. L'injection de l'antitoxine dans le système sanguin empêche également la production des phénomènes pathologiques succédant d'ordinaire à l'introduction intracérébrale de toxine.

Pendant que Wassermann, Nicolaysen, Scholtz, Cantani sont d'avis que le poison est contenu dans le corps microbien lui-même, où il se trouve à l'état de protéine bactérienne, de Christmas montre l'existence d'une véritable exotoxine gonococcique, se dissolvant dans le liquide de culture. Aux recherches de cet auteur s'associèrent celles de Wassermann, de Wertheim, de Mendez et Calvino, elles montrèrent toutes la possibilité d'immuniser des animaux à l'aide de la toxine du gonocoque et d'obtenir ainsi un sérum antigonococcique.

Les premiers essais de sérothérapie de la blennorrhagie chez l'homme datent, comme nous l'avons dit, de 1906 ; ils sont dus, d'une part, à deux auteurs américains, Rogers et Torrey, de la Cornell University de New-York, et à un médecin allemand, Brück, de la Clinique dermatologique de Breslau.

Rogers admet que l'organisme, infecté par le gonocoque, se défend en utilisant les procédés généraux de l'immunité ; il pense que l'évolution lente, la persistance des affections blennorrhagiques sont dues à une production insuffisante d'anticorps par

manque de réaction ; il faut donner au malade ces anticorps en lui injectant du sérum qui en contient. Avec Torrey, Rogers obtient un immunsérum en faisant à des lapins des injections intrapéritonéales de cultures de gonocoques sur du bouillon de bœuf peptoné additionné de liquide d'ascite, il emploie de préférence les cultures jeunes, âgées de 10 à 15 jours et fait au minimum 6 injections ; le sang de l'animal est recueilli, par saignée de la veine marginale de l'oreille, dans des tubes de verre stérilisés, après avoir été ou non centrifugé, et conservé ainsi sans addition d'aucun antiseptique. Chaque lapin fournit en moyenne 80 cent. cubes de sérum. Il y a nécessité de n'employer que du sérum frais, il ne garde en effet toutes ses qualités que pendant le mois suivant sa préparation. Le sérum provenant des premières saignées est toujours plus actif, son efficacité dépend aussi de l'animal et de la culture dont on se sert.

Rogers, ayant contrôlé expérimentalement sur le lapin les propriétés antitoxiques de ce sérum, en injecte tout d'abord à des malades atteints d'urétrite ; il n'obtient aucun résultat ; il traite ensuite huit cas d'arthrite gonococcique. Il enregistre deux insuccès chez des malades présentant des formes chroniques, rebelles d'ailleurs à tous les traitements habituels ; dans six cas d'arthrite aiguë le sérum produit une amélioration notable suivie d'une guérison particulièrement rapide ; sous l'influence d'injections de 10 cent. cubes pratiquées tous les jours on voit la tuméfaction articulaire diminuer, les

douleurs cesser et la température revenir à la normale ; quatre des malades peuvent être considérés comme guéris après 8 à 10 jours. Dans un cas, à la suite d'une rechute, Rogers fait une nouvelle injection de sérum, les symptômes disparaissent rapidement et on n'observe aucun accident.

L'auteur conclut en disant que la méthode, comme tous les traitements basés sur l'emploi du sérum, n'est pas infailible, « elle laisse, dit-il, présager pour l'avenir de beaux succès thérapeutiques. » De son côté, Brück ayant démontré, à l'aide des procédés de Wassermann, l'existence de corps immunisants spécifiques dans le sang de malades atteints d'annexites blennorragiques, retrouve ces mêmes substances dans le sérum d'animaux ayant subi des inoculations en série de cultures de gonocoques ; il injecte à des malades atteints d'urétrite ces sérums « doués d'un haut pouvoir ambocepteur », mais ne peut obtenir leur guérison.

Dans les années qui suivent, l'emploi du sérum de Rogers ou de ses dérivés se généralise surtout en Amérique. En 1908, Gayler, Uhle et Mac Kinney, Parsche et Swinburne, Miro l'utilisent avec parfois de beaux succès dans le traitement de diverses affections gonococciques. Le travail de Swinburne est particulièrement important ; cet auteur se sert d'un sérum de la maison Parké et Davis dans 29 cas de rhumatisme blennorragique, il rapporte 25 guérisons ou améliorations notables.

En 1909, les médecins américains appliquent couramment la sérothérapie antigonococcique. ils

recommandent en général des doses assez fortes et admettent que le sérum agit le mieux dans les blennorragies généralisées (Herbst, Moore, Plummer, Rosenthal) ; Leschnew publie, à Leipzig, neuf cas d'épididymite guéris par le sérum ; Krist à Karkow, donne quelques observations d'urétrite assez peu influencées.

En 1910 aux Etats-Unis, Thomas, Zigler, Danforth notent une action curative manifeste dans les complications de la gonococcie ; Cunningham est beaucoup moins heureux dans 10 cas de rhumatisme. Stewagen essaye un sérum de chèvres immunisées, il rapporte 27 observations de prostatite, d'épididymite et d'arthrite, les premières sont d'après l'auteur très favorablement influencées, le sérum se montre un véritable spécifique dans les manifestations articulaires. Swinburne, qui expérimente 3 nouveaux sérums de Parke et Davis, est de son avis sur ce dernier point, il admet que la sérothérapie agit le mieux quand le malade présente sa première atteinte de rhumatisme blennorragique.

Gröll, de Grenoble, a des succès avec trois sérums mélangés. Schiele et Dorbeck publient à Saint-Petersbourg, l'histoire d'un étudiant qui, atteint d'une grave endocardite gonococcique aiguë, fut guéri par deux injections de sérum américain à doses faibles ; dans ce cas, l'action sur la température et les phénomènes généraux est remarquablement rapide.

Ciuffo, à Milan, insiste sur la fréquence des réactions anaphylactiques observées à la suite de l'emploi du sérum antigonococcique.

En Angleterre, Bryan traite la conjonctivite blennorragique, il recommande l'emploi de petites doses de sérum, fréquemment répétées. En 1911 les recherches de Fisichella, à Rome, portent sur un sérum préparé avec le sang de chevaux immunisés par des cultures de gonocoques ; les résultats thérapeutiques sont nuls dans les uréthro-cystites chroniques, bons dans l'orchite et la funiculite, excellents dans un cas de prostatite aiguë. Chez la femme, il observe une grande efficacité dans les affections annexielles aiguës. L'auteur admet que le sérum agit d'autant mieux que l'invasion du gonocoque a été plus profonde ; il en déconseille l'usage dans les formes légères.

Define à Naples traite avec succès 11 malades atteints d'épididymite, Nakano étudie au Japon les sérums américains, Poloubogatoff fait un rapport à la Société de Gynécologie de Moscou, sur l'utilité de la sérothérapie antigonococcique dans les maladies des femmes, O'Neil à New-York fournit une revue générale sur l'emploi des sérums dans la blennorragie.

En 1912, paraissent les travaux de Heinemann et Gatrwood en Amérique, d'Abouloff en Russie ; Colombo en Allemagne applique le sérum antigonococcique au traitement de la blennorragie oculaire du nouveau-né. Farbach rapporte vingt-cinq cas de pyosalpinx guéris en quelques semaines.

Tamassi de Budapest, préconise l'emploi du sérum tant comme moyen de diagnostic que comme agent thérapeutique, il observe après chaque injection une

élévation thermique considérable, il utilise un sérum antigonococcique préparé par Flexner et conclut en disant qu'il agit mieux sur les localisations viscérales et génitales que sur les manifestations articulaires. Nous citerons enfin le récent article de Waeber qui guérit, avec examens bactériologiques à l'appui, six cas d'urétrite avec un sérum de l'Institut bactériologique de Berne.

Que devons-nous conclure de tous ces travaux ?

Les faits rapportés par les savants étrangers nous font envisager comme incertaine l'action des divers sérums antigonococciques ; ils sont multiples en effet et leur nombre est une preuve de leur peu d'efficacité. La préparation, les doses, le mode d'application varient suivant chaque auteur, et il ne faut pas s'étonner après cela de rencontrer dans la littérature médicale des résultats aussi disparates. En France, on n'en trouve pas dans le commerce et, à une exception près, aucun thérapeute ne l'a mis en pratique ; on préfère utiliser d'autres moyens spécifiques d'action plus sûre, plus faciles à se procurer et aussi moins dangereux. Il est, en effet, une considération à laquelle s'attachent presque tous les auteurs dont nous avons cité les travaux, c'est celle des réactions immédiates ou tardives suivant l'introduction du sérum antigonococcique dans l'organisme. Les phénomènes sériques et anaphylactiques ne sont pas fonction des propriétés antitoxiques du sérum injecté ; ils sont les mêmes, que l'on se serve de sérum antitétanique, de sérum antidiphthérique ou même de sérum d'un cheval normal ; nous aurons à

les envisager dans un chapitre spécial, mais nous ferons de suite remarquer que si l'on peut, en s'entourant de certaines précautions, utiliser sans aucun danger un sérum bien connu et qui a fait ses preuves, on s'expose à des déboires en employant des préparations mal définies et dont l'étude expérimentale est incomplète.

L'autosérothérapie des arthrites blennorragiques.

Alors que les premiers travaux sur l'autosérothérapie ou autoplasmothérapie (Audibert) datent des recherches déjà anciennes de Debove et de la communication de Gilbert, de Genève, au Congrès de Rome en 1894, la première tentative d'application de la méthode au traitement des hydarthroses gonococciques n'est faite qu'en 1910. Elle est due à Maillet et est rapportée dans la thèse de Bénasson. L'auteur traite un malade atteint d'arthrite subaiguë du genou gauche ; il ponctionne avec une asepsie rigoureuse l'articulation, en se servant de l'instrumentation de Roux ; il aspire lentement, à cause de la viscosité de l'épanchement, 10 à 20 cent. cubes de liquide, qu'il réinjecte dans le tissu cellulaire sous-cutané au voisinage de l'articulation malade. Après cette opération, Maillet n'observe aucune réaction, mais remarque l'apparition d'une sudation limitée au membre inférieur atteint. Trois jours après, la mensuration du genou montre une diminution de 1 cent. 5

sur le chiffre noté avant la ponction, le malade accuse un soulagement très appréciable, consistant en une sensation de tension moindre. L'épanchement se reproduit cependant et nécessite deux nouvelles interventions identiques à la précédente. Chaque fois Maillet constate une amélioration nette, qu'il rapporte au caractère spécifique de la méthode et non à la simple ponction, la soustraction de liquide étant capable de déterminer la diminution de la tension articulaire.

D'autres observations devaient confirmer la manière de voir de Maillet. A la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Ramond communique deux cas de pyarthrose blennorragique et trois de rhumatisme hydarthrosique simple traités avec succès par l'autosérothérapie.

Chez les deux premiers malades, il injecte sous la peau du genou 1 cent. cube de pus blennorragique retiré de l'articulation, après s'être assuré qu'il était bien dépourvu d'éléments microbiens. Aucune réaction locale. Le lendemain 2 cent. cubes de pus sont injectés, et trois autres le sont trois jours après. Dans les deux cas l'épanchement se résorbe très rapidement, on n'observe aucun accident local ou général.

Chez les trois malades atteints d'hydarthrose, la même technique est suivie et le même résultat obtenu.

En 1912, Constantinescu, à Bucarest, rapporte des observations analogues à celles de Maillet et de Ramond.

Récemment Lop, à Marseille, publie un cas d'arthrite aiguë hydarthrosique du genou avec tentative heureuse d'autosérothérapie. Le malade présentait depuis 17 jours un épanchement considérable, il avait subi deux ponctions simples ; on en fait une troisième qui donne 175 grammes de sérosité et on prélève sur cette quantité 30 cent. cubes qui sont injectés dans le flanc droit ; on immobilise le malade dans un appareil plâtré. On note une diminution rapide et considérable des douleurs, fait qui n'a pas été rapporté par les autres auteurs ; l'appétit et le sommeil reviennent, l'épanchement disparaît progressivement, après 15 jours il n'en reste plus trace ; on cesse l'immobilisation, on fait du massage, le malade quitte l'hôpital, au bout de 25 jours de traitement, complètement guéri. La méthode n'a pas été jusqu'à présent généralisée, elle n'est applicable que dans les monoarthrites avec gros épanchement où son emploi est aussi simple que celui d'un sérum ou d'un vaccin.

Ainsi que l'a fait remarquer le professeur Courmont pour les pleurésies tuberculeuses, nous pensons qu'il existe dans les arthrites de bons et de mauvais liquides à injecter et que, de façon générale, l'autosérothérapie ne doit pas être faite dans les premiers jours qui suivent l'apparition de l'épanchement ; il est permis de supposer qu'à ce moment le liquide n'a pas encore acquis son maximum d'éléments de défense. D'autre part, il nous semble prudent de stériliser le pus dans le cas de pyarthrose.

Dans les cas précités Ramond avait injecté le pus

sans lui faire subir aucune stérilisation, Stephen Chauvet la préconise et recommande l'emploi des rayons ultra-violets, conseillé par Claisse ; pour Maurice Renaud les liquides articulaires sont opaques aux rayons ultra-violets et ne peuvent être modifiés par eux.

D'après Malleterre, Ramond fait actuellement subir au liquide à injecter un chauffage de 2 heures à 40°, température qu'il estime suffisante pour détruire le gonocoque sans altérer les qualités humorales de la sérosité.

L'hétéroplasmothérapie (Jousset), qui consisterait à injecter le liquide d'épanchement d'un malade atteint d'arthrite hydarthrosique à un autre dont l'affection s'éternise, n'a pas encore été tentée jusqu'à ce jour.

CHAPITRE II

Le sérum antiméningococcique contre le gonocoque. Mode d'action.

Il importe de reconnaître ses ennemis sous tous les déguisements qu'ils peuvent prendre, de savoir que la forme n'est pas liée invariablement à la propriété, ni la propriété à la forme, que cette propriété peut disparaître et renaître, s'atténuer et s'exalter dans des conditions qu'il serait intéressant et heureux pour le bien social de connaître entièrement.

S. ARLOING (1).

Parmi les microbes pour lesquels on était susceptible de mettre en œuvre les idées d'Arloing et de Rodet, qui voulaient rendre la bactériologie synthétique et réduire au minimum le nombre des espèces, le méningocoque et le gonocoque se prêtaient admirablement aux tentatives d'identification.

(1) In. Préface de Rodet (voir Ind. Bibl.).

Dans ces dernières années, l'emploi efficace du sérum antiméningococcique dans le traitement de la blennorrhagie, apporte un nouvel argument « la preuve sérothérapique », en faveur de cette conception ; nous sommes amené de ce fait à envisager les rapports bactériologiques existant entre le méningocoque et le gonocoque, nous essaierons d'y trouver l'explication du mode d'action de la médication en cause.

Depuis que, au début de ses travaux, Weichselbaum avait signalé leurs affinités, nombre d'auteurs ont étudié les propriétés communes présentées par les deux germes.

Déjà, en 1896, Kiefer et Furbringer, observant un cas de méningite cérébrospinale au cours d'une blennorrhagie aiguë, avaient discuté, avec des conclusions négatives, l'identité des deux agents microbiens.

En 1899, Class rapporte des cas semblables et insiste sur la ressemblance des deux espèces. Nous verrons ultérieurement ce qu'il faut penser de ces faits, mais nous tenions à les signaler ici, parce que c'est sur eux que s'est basé Pinto, de l'Université de Coimbra, pour faire d'intéressantes études tendant à établir l'identification du gonocoque au méningocoque. Les expériences de cet auteur ont donné lieu à de vives controverses, ses conclusions ne sont plus admises aujourd'hui, mais nous ne voudrions pas les passer sous silence, parce qu'elles comportent une part, si minime soit-elle, de vérité.

Si il est prouvé aujourd'hui, après les recherches d'Albrecht et Ghon, de Lingelsheim, et surtout les remarquables travaux de Dopter et Koch, qu'on ne

peut identifier les deux microbes, qui diffèrent par une série de réactions spécifiques, ils possèdent suffisamment de caractères communs pour avoir été considérés récemment par Chauffard comme des « cousins éloignés » et pour laisser même à penser que cette parenté est encore plus proche.

Bumm, pour démontrer la spécificité d'action du gonocoque, avait inoculé une parcelle de culture du microbe dans l'urètre d'une femme saine et avait vu se développer chez elle une blennorragie typique. La notion de la reproduction expérimentale d'une maladie par un germe incriminé est en bactériologie du plus haut intérêt ; pour identifier le gonocoque ou méningocoque, il était important de rechercher si les propriétés pathogènes de ces deux germes étaient, en quelque sorte, interchangeables.

Chez l'homme, Zupnick, partisan de la spécificité du gonocoque, inocule dans l'urètre de cinq individus bien portants des cultures de méningocoque de Weichselbaum sans provoquer chez eux de blennorragie, Jundell enregistre de même un insuccès.

Chez l'animal (le lapin), Pinto rapporte avoir reproduit la blennorragie à l'aide du gonocoque et du méningocoque exaltés à virulence égale, avec lésions macroscopiques et microscopiques identiques ; ce dernier fait n'a pas été contrôlé, mais on est en droit de faire des réserves sur la valeur des tentatives précédentes. On trouve, en effet, dans les observations de nombreux auteurs qui ont repris l'expérience de Bumm, plusieurs résultats négatifs (Wertheim, Steinschneider, Finger, Ghon, Schla-

genhauser), tous les échantillons de gonocoque ne se comportent donc pas identiquement, il peut en être de même pour le méningocoque. Dans le cas particulier on ne peut se fier à l'inoculation d'une culture (Pinto), il faudrait au moins recourir à l'introduction du produit direct virulent (en l'espèce le liquide céphalo-rachidien) et, malgré cela, un échec pourrait encore s'expliquer par un défaut d'adaptation du microbe.

Il existe entre le méningocoque et le gonocoque la plus grande ressemblance morphologique et les plus grandes affinités biologiques. Ils affectent tous deux la même forme en diplocoques asymétriques, on a prétendu que les méningocoques avaient, de préférence, l'aspect d'un grain de café, tandis que les gonocoques étaient réniformes; or, comme l'avait fait remarquer Widal à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en 1907, si l'on a entre les mains deux préparations colorées identiquement, l'une de pus urétral, l'autre de pus méningé, il est impossible de les différencier par la vue seule des éléments bactériens. Le diamètre des gonocoques qui atteint $0\mu, 7$ en moyenne serait, d'après nos constatations, légèrement supérieur à celui des méningocoques qui est de $0\mu, 7$ à $0\mu, 6$. Les groupements des éléments sont identiques, ils se présentent souvent en amas irréguliers et en tétrades, ils ne sont jamais en chaînette. La situation intracellulaire du méningocoque (*M. Intracellularis*) ne lui est pas spéciale, c'est également un caractère du gonocoque. Les deux microbes se colorent par

toutes les couleurs d'aniline, ils sont tous deux gram-négatifs, se décolorant au gram-Nicolle ou au Claudius, les variations de réaction à la méthode sont identiques pour les deux diplocoques ; la même fragilité les caractérise. Certains auteurs prétendent qu'il est fort difficile de cultiver le gonocoque sur gélose simple, nous avons cependant obtenu dans plusieurs cas de belles cultures sur ce milieu ; loin d'être, comme le veulent les classiques, espacées et transparentes, elles étaient, au contraire, confluentes et de teinte grise, presque opaques, présentant les caractères habituels des cultures de méningocoque. De même, avec ce dernier germe, nous avons remarqué que sur gélose on obtient, dans certaines conditions de température, des cultures à éléments parsemés et clairs, il suffit pour cela de maintenir l'étuve à 30°. Les milieux albumineux conviennent admirablement aux deux germes, leurs cultures sont à tous deux très délicates, ils commencent identiquement à pousser à 37°, leur limite maximum est à 42°.

L'aspect des cultures sur bouillon, caractéristique d'après Koch, est en effet fort différent pour les deux microbes : si l'on vient à ensemer sur ce milieu des gonocoques, ils vont se développer surtout au fond du tube et sur sa paroi, sur une certaine hauteur, formant une sorte de dépôt abondant de teinte gris jaunâtre ; si on secoue légèrement le tube, le dépôt se répand dans le liquide qui devient uniformément trouble. Il n'en est pas de même pour le méningocoque ; celui-ci

apparaît uniformément dans le milieu de culture et lui communique une teinte grise avec un dépôt très léger au fond du tube, dépôt qui ne se dissout pas comme le précédent par agitation et reste en majeure partie adhérent. Netter et Debré avaient décrit cette viscosité spéciale aux cultures de méningocoque. Les milieux à l'ascite et au sang sont très favorables au gonocoque, le méningocoque s'en accommode fort bien.

Le méningocoque fait fermenter le glucose et le maltose et reste sans action sur le saccharose, le lévulose et l'inuline, le gonocoque n'acidifie que les milieux glucosés et ne modifie pas les autres (Lingelsheim, Dopter et Koch), le fait est constant, nous l'avons plusieurs fois vérifié avec des milieux tournesolés.

Pissavy et Stévenin, en 1907, avaient attiré l'attention sur les complications nerveuses de la blennorrhagie. Widal avait à ce propos rappelé « la parenté étroite » du gonocoque et du méningocoque. Nous reprendrons dans un autre chapitre l'étude des manifestations d'origine blennorrhagique analogues à celles qui sont dues au méningocoque, nous verrons que le gonocoque peut donner des méningites, ayant l'allure clinique des méningites à méningocoques et que le bactériologiste seul peut différencier. Widal pensait que les complications méningées dans la gonococcie sont bien plus fréquentes qu'on ne le croit.

Griffon, soutenant la discussion, avait invoqué comme grand argument de différenciation les ino-

culations à la souris. Il est de fait que quand on inocule dans la plèvre de cet animal une culture de méningocoques, on détermine une pleurésie mortelle, caractérisée par la production d'un épanchement abondant, très épais et glaireux, sanguinolent. Le gonocoque, au contraire, fait succomber la souris par inoculation intrapleurale, mais ne provoque pas la formation de l'épanchement spécial hémorrhagique, il n'y a pas de réaction locale importante, on peut se demander s'il faut voir là pour le gonocoque un manque d'adaptation immédiat aux séreuses. Il existe enfin la plus grande analogie d'action entre la gonotoxine (étudiée par de Christmas) et la méningotoxine (étudiée par Lepierre).

Les caractères différentiels qu'il nous a été donné d'énumérer jusqu'ici ne nous apparaissent pas comme indiscutables, il faut recourir aux réactions biologiques humorales pour individualiser nettement les deux microbes.

Considérons tout d'abord la réaction des précipitines. Après la mise en application par Vincent et Bellot, de la méthode de Krause, pour le diagnostic de la méningite cérébro-spinale, on a voulu différencier le gonocoque et le méningocoque par la réaction de précipitation, ce procédé n'a pas donné de résultats très nets; les autolysats de gonocoques obtenus après émulsion dans de l'eau physiologique stérile et centrifugation, sont précipités par l'addition de traces de sérum antiméningococcique. Dujarric de la Rivière (thèse de Paris, 1912), nous rend compte du procédé de Dopter, dit « de la saturation

des précipitines », il fournit une série de résultats comparatifs sur plusieurs pseudo et paraméningococques, mais ne nous donne point de renseignements au sujet du gonocoque ; pour Dopter, il existerait pour celui-ci et les germes très voisins du méningocoque des co-précipitines ou précipitines de groupe rendant les résultats obtenus analogues pour ces divers microbes.

Brückner et Cristeanu ont obtenu les premiers l'agglutination du méningocoque en même proportion que le gonocoque, en se servant d'un sérum obtenu chez le cheval par des injections répétées de cultures pures de gonococques. Pour ces auteurs, les précipitines obtenues avec du sérum antigonococcique se comportent de la même manière que celles qui existent dans le sérum antiméningococcique.

Le sérum antigonococcique agglutine le méningocoque à des taux élevés, le sérum antiméningococcique a la même action sur le gonocoque, mais pas cependant avec toutes les races de ce microbe (Dopter et Koch).

D'après Dopter, on peut individualiser nettement le gonocoque et le méningocoque en pratiquant l'épreuve « de la saturation des agglutinines ». En effet, le sérum antiméningococcique saturé par le méningocoque n'agglutine plus ce dernier ni le gonocoque ; saturé par le gonocoque, il ne l'agglutine plus, mais il agglutine encore le méningocoque.

La méthode de la déviation du complément nous donne entre les mains de Krümlein et Schatilof, de Vannod et surtout de Dopter des renseignements

plus intéressants encore. « Si on met en présence du sérum antiméningococcique des émulsions de gonocoques et de méningocoques, on observe l'empêchement de l'hémolyse avec le méningocoque seul, inversement avec un sérum antigonococcique, la déviation du complément est nulle avec le ménin-gocoque ».

Dopter a enfin préconisé deux autres méthodes de différenciation du méningocoque et des germes similaires. En 1910, il présente à la Société de Biologie un travail démontrant que si l'on examine l'exsudat péritonéal d'un cobaye préparé par une injection de 1 cent. cube de sérum antiméningococcique et ayant ensuite reçu une injection de 1 cent. cube de culture, on observe une bactériolyse très rapide du méningocoque, une bactériolyse tardive du gonocoque (épreuve du péritoine). « L'épreuve de la veine », du même auteur, met en valeur la spécificité relative de l'action lytique du sérum antiméningococcique, contre le méningocoque, mais les résultats sont identiques avec le gonocoque si l'on sait faire varier les doses de culture ou de sérum.

Si, après avoir considéré tous ces faits, nous nous reportons au travail de Pinto, nous allons rejeter d'emblée ses conclusions sur l'identité du gonocoque et du méningocoque, mais nous sommes frappés de voir qu'il met au premier plan, dans ses recherches, la notion de virulence, sur laquelle Christeanu et Moras avaient avant lui attiré l'attention.

Toutes les expériences de Pinto sont subordonnées à l'obtention préalable de gonocoques « exaltés » par des séries d'inoculations intrapéritonéales chez de très jeunes lapins.

Or, si, comme nous l'avons fait, on cherche à répéter les expériences de Pinto pour les contrôler, on est arrêté dès l'abord par la difficulté d'obtenir des cultures virulentes. « Nous sommes convaincu, écrivait cet auteur, que tous ceux qui appliqueront intégralement et avec méthode les procédés que je décris, obtiendront les mêmes résultats ».

Nous devons avouer que personnellement nous n'avons pu y réussir, la raison de notre insuccès réside en ce fait que la première inoculation nécessitant une culture pure abondante, nous n'avons pu, malgré nos efforts, l'obtenir dans un temps suffisamment court pour que la virulence y soit conservée assez pour infecter sérieusement l'animal en expérience. On voit, en effet, qu'après quelques repiquages, le gonocoque, tout en gardant ses propriétés vitales, devient inoffensif. Notre ami Rey, préparateur de parasitologie, au cours de recherches sur la présence du gonocoque dans le sang circulant, ayant un jour observé une septicémie chez un jeune lapin qui avait reçu une inoculation de pus frais dans la conjonctive, nous avons essayé avec lui de rééditer ce fait, espérant obtenir ainsi des cultures pures virulentes ; nous n'avons pu jusqu'à présent y parvenir. Les cultures obtenues par ensemençement du sang veineux de malades atteints de gonococcie, s'obtiennent facilement (Rey), mais elles sont dénuées de virulence.

Nous n'avons donc pu refaire les expériences de Pinto en nous plaçant dans les conditions d'expérimentation qu'il indique, nous n'avons pas non plus retrouvé dans la littérature d'auteur qui rapporte les avoir répétées avec exactitude, nous ne pouvons donc en apprécier la valeur. Nous allons voir que cet auteur, le seul expérimentateur qui ait étudié *in vivo*, chez l'animal, le pouvoir du sérum antiméningococcique sur le gonocoque, a donné à ce point de vue très spécial des conclusions qui sont aujourd'hui d'accord avec les résultats de l'application de ce sérum à la thérapeutique humaine.

Pinto a recours au sérum d'une chèvre immunisée par Lapierre contre le méningocoque virulent exalté, il inocule ce sérum, afin de vérifier ses propriétés préventives et curatives, à des lapins infectés par du gonocoque hypervirulent, et fait deux séries d'expériences que nous rapporterons ci-dessous, il en conclut que :

1° Le sérum antiméningococcique injecté 24 heures avant la culture a un pouvoir préventif à l'égard du gonocoque (2 fois la dose mortelle).

2° Le sérum a un pouvoir curatif très net quand les injections de sérum et de culture sont simultanées et cela pour 5 fois la dose mortelle.

3° Cet effet curatif est moins intense quand le sérum est injecté quelque temps après le microbe, les animaux meurent, mais avec une survie de plusieurs jours sur le témoin.

N'ayant pu réussir à rééditer ces expériences, nous avons étudié la sérophylaxie antiméningococ-

cique chez le lapin infecté par des inoculations intrapéritonéales de pus frais. Dans deux cas nous avons constaté une action préventive très nette, mais nos résultats ne sont pas assez concluants et nos essais en nombre trop restreint pour que nous puissions leur attribuer de la valeur, nous sommes encore actuellement en cours de recherches à ce point de vue, nous pensons du reste qu'il est absolument nécessaire de partir de cultures pures pour éviter toute cause d'erreur.

Expérience de Pinto. — Pouvoir préventif

LAPIN A. — 1 k. 050 ; 2 cc. de sérum, 24 heures après inoculation de 0 cc. 0001 de culture de gonocoque virulent. L'animal résiste.

LAPIN B. — 1 k. 280, 2 cc. de sérum, 24 h. après, 0 cc. 0002 de culture. L'animal résiste.

LAPIN TÉMOIN. — 1 k. 120. In. de 0 cc. 0001 de culture, mort en 20 heures.

Pouvoir curatif

LAPIN D. — 1 kg. Inoc. de 0 cc. 0001 de gonocoques et aussitôt après 2 cc. de sérum antiméningo. Le 2^e jour, érysipèle de l'oreille inoculée. L'animal résiste.

LAPIN E. — 1 kg 790. 0 cc. 0005, aussitôt après 2 cc. de sérum. Erysipèle le 4^e jour de l'oreille inoculée, l'animal résiste.

LAPIN F. — 880 gr. 0 cc. 0005 ; 3 heures après, 2 cc. 5 de sérum. 24 heures après, 2 cc. de sérum ; en tout 4 cc. 5. Erysipèle le 4^e jour. Mort le 7^e jour ; cultures positives. Survie de 6 jours.

LAPIN G. — 1 kg 270. 0 cc. 0005 ; 3 heures après, 2 cc. 5 de sérum, mort le 6^e jour, cultures positives, survie de 5 jours.

DEUX LAPINS TÉMOINS, de 1 kg 550 et 1 kg 030, inoculés avec 0 cc. 0001 et 0 cc. 0005, meurent en 20 et 15 heures.

LAPIN G. — 860 gr. 0 cc. 0032 de culture ; aussitôt après 2 cc. de sérum normal de chèvre. L'animal meurt en 24 heures ; un témoin de 1 kg 050, inoculé avec la même dose meurt en 20 heures.

Il serait également intéressant de rechercher comparativement le pouvoir bactériotropique du sérum antiméningococcique à l'égard du méningocoque et du gonocoque en employant le procédé de Neufeld, utilisé pour le dosage du sérum.

Comme nous le voyons, il existe, à côté de caractères différentiels importants, assez de points communs entre le méningocoque et le gonocoque pour que l'on puisse penser qu'ils représentent deux espèces d'un même genre. Roucayrol admet, par exemple, que le gonocoque, par un séjour prolongé dans l'organisme et en particulier en dehors des voies génitales, peut prendre des caractéristiques nouvelles, plus ou moins différentes de la normale ; la morphologie d'un être se modifiant suivant son habitat. Cette conception est d'accord avec les lois de la pathologie générale, le professeur P. Courmont nous dit, en effet, que la variabilité est un des caractères fondamentaux des bactéries et que la forme, la virulence, le pouvoir chromogène, zymogène, etc., peuvent apparaître, disparaître, évoluer selon des conditions souvent inappréciables ; des propriétés paraissant essentielles à certaines bactéries, telles que la structure, la colorabilité peuvent être modifiées du tout au tout si l'on change le milieu nutritif et les conditions de développement (1).

Pinto admettait que le méningocoque était un diplocoque adapté aux liquides cérébrospinaux, alors que le gonocoque était ce même diplocoque habitué aux sécrétions urétrales et vaginales.

(1) P. Courmont, *Précis de Pathologie générale*, p. 253.

De cette adaptation différente résultaient les différences des réactions obtenues d'emblée avec les deux germes, différences susceptibles d'être supprimées en faisant subir aux microbes un traitement bactériologique identique.

Nous avons déjà fait entendre que nous n'adoptons pas la théorie de l'identité, mais il n'est pas encore démontré actuellement qu'il n'existe pas un rapport d'origine entre le gonocoque et le méningocoque, avec si l'on veut un diplocoque hypothétique comme souche première, d'où dériveraient non seulement les deux espèces précitées, mais encore certains germes similaires que nous avons, pour limiter notre sujet, omis à dessein d'envisager.

Ici encore les idées de Rodet se trouvent justifiées, cet auteur nous dit, en effet, « dans bien des cas, le microbiologiste doit savoir rester indécis et hésiter à reconnaître l'identité d'un type microbien, et, si c'est là un aveu d'impuissance, ne vaut-il pas mieux l'hésitation et l'indécision que d'entretenir et fixer des erreurs ?

Quoi qu'il en soit, la parenté des deux microbes nous permet de comprendre pourquoi et comment le sérum antiméningococcique agit dans la blennorragie ; il présente à l'égard du gonocoque des propriétés spécifiques distinctes des qualités paraséparatives inhérentes à tout sérum et également utiles.

Nogués, au congrès d'Urologie de 1910-1911, a invoqué, pour expliquer l'action du sérum antiméningococcique, le rôle de la température. Harrisson et

Houghtone avaient fait remarquer que le gonocoque est détruit en six heures à la température de 104° Fahrenheit (40° : C), et que, de plus, des malades atteints de blennorragie, venant à contracter une pyrexie grave, ont vu leur écoulement cesser brusquement ; Guiard rapporte l'observation d'un malade ainsi guéri, à la suite d'une scarlatine, d'une urétrite rebelle. Dans le même ordre d'idées, Fulton préconise la thermothérapie dans le traitement de la blennorragie, Valentine applique à ses malades des sondes chauffées, et Kyavo traite les gonorrhées aiguës et chroniques et les prostatites par la thermopénétration et des lavages d'eau chaude.

De là à penser que le sérum agissait en produisant une élévation de température touchant le gonocoque dans sa vitalité même, il n'y avait qu'un pas, il a été rapidement franchi.

Christmas avait cherché dans la température interne des animaux la raison du non développement des gonocoques dans les humeurs de l'organisme vivant ; les observateurs qui le suivirent montrèrent qu'il n'en était rien et que cette manière de voir était en contradiction avec les phénomènes qui se passent au cours des infections généralisées à gonocoques.

Pinto, après avoir montré que le gonocoque pouvait se développer *in vivo* chez le lapin à 39° et 39°5 et même plus (l'infection gonococcique produisant une hyperthermie de 1 à 2 degrés), citait le cas du pigeon (42°), dans le sang duquel ce diplocoque peut vivre plusieurs semaines ; il admettait avec raison que le milieu vital est fort différent du milieu artifi-

ciel. En considérant ce dernier, du reste, le laboratoire nous fait voir que le gonocoque a un optimum de température culturale voisin de celle du corps (37°) au-dessus et au-dessous il y a trouble de développement ; le gonocoque meurt en trois semaines à l'étuve à 37°, ce fait montrant qu'il est difficile de faire un rapprochement entre ce qui se passe *in vitro* et les phénomènes qui ont lieu dans l'organisme vivant ; le gonocoque, de même, ne résiste pas en culture aux antiseptiques les plus faibles et on connaît les insuccès de ceux-ci en thérapeutique.

Il semblera peut-être que nous attachons une trop grande importance à la discussion de la théorie de Nogués, elle nous intéresse spécialement parce qu'elle a été appliquée également au mode d'action des vaccins où les faits semblent davantage lui donner raison, les injections étant souvent suivies d'une ascension thermique. Pour ne plus y revenir, nous adoptons et rapportons la manière de voir de Héresco qui a groupé contre cette interprétation un faisceau d'arguments. Il dit en effet :

1° Il y a une quantité de malades atteints d'affections gonococciques qui font de la fièvre à 40°, sans que pour cela les gonocoques disparaissent.

2° On voit des arthrites gonococciques où pourtant la fièvre est très élevée et où cependant la maladie ne guérit pas.

3° Dans la grande majorité des cas, après l'injection du sérum, la fièvre, si elle ne tombe pas à la normale, ne s'élève pas non plus à un grand degré et ne dépasse pas 38°, 38°5.

Ce dernier fait est absolument corroboré par nos observations personnelles et celles de la plupart des auteurs ; nous dirons plus : il n'est pas rare de voir la température tomber après une injection de sérum antiméningococcique ou de vaccin de Wright.

De plus, Héresco, entreprenant un contrôle expérimental fit des injections intrapéritonéales de sérum antiméningococcique à des animaux sans constater aucune élévation thermique consécutive.

En adoptant la théorie de Nogués, il faudrait admettre que le gonocoque fabriquant, dans certains cas tout au moins, des toxines hyperthermisantes, puisse être alors cause de sa propre destruction, ce qui est contraire à toutes les lois de la biologie.

Tout sérum immunisant, en dehors de son action spécifique sur l'infection contre laquelle il a été préparé, jouit de la propriété de développer dans l'organisme envahi par un agent infectieux, des anticorps aspécifiques, moyens de défense généraux. Le sérum normal possède ces anticorps, leur action utile est qualifiée de « paraspécifique » ; cette conception constitue la base de la médication du même nom, bien étudiée et préconisée par Darier.

On a utilisé dans quelques cas le sérum de Roux dans le traitement d'affections blennorragiques, tel est le cas de Fort qui guérit par le sérum de Roux en potion, une femme atteinte d'arthrite d'origine gonococcique. Darier obtient de bons résultats dans l'iritis blennorragique. Fenwick, Parkinson et Dawson traitent plusieurs cas de rhumatisme gonococcique par le sérum antistreptococcique. De même

Lemoine et Gochlinger, Wuitzfelder et d'autres auteurs employaient le sérum antidiphthérique en injections intrarachidiennes dans la méningite cérébro-spinale. Netter s'était élevé contre cette pratique qui fut vite abandonnée. Pinto avait signalé que le sérum normal de chèvre n'avait aucune action préventive ou curative à l'égard du gonocoque. Héresco a appliqué à un de ses malades trois injections de sérum de cheval, préparé au laboratoire du professeur Cantacuzino, il n'a remarqué aucune amélioration dans l'évolution de la maladie (arthrite pseudophlegmoneuse de la Tibiotarsienne) qui devait guérir par le sérum antiméningococcique, il a noté cependant une légère diminution des douleurs.

Uteau a appliqué aussi cette méthode, sans en retirer aucun résultat.

De tous les travaux publiés sur la sérothérapie hétérodoxe, il ressort que dans les maladies infectieuses en général, l'emploi du sérum d'un animal immunisé de façon quelconque ou même simplement du sérum d'un cheval normal, a une action certaine sur les phénomènes douloureux; les résultats obtenus sur l'évolution des phénomènes inflammatoires sont contradictoires.

D'après l'influence très nette qu'il exerce sur les processus infectieux, il y a donc lieu, pour expliquer l'efficacité du sérum antiméningococcique dans la blennorrhagie, d'invoquer une action antitoxique spécifique.

Nous avons signalé l'existence d'agglutinines et de précipitines de groupe pour le gonocoque et le mé-

ningocoque ; Péju, élève de S. Arloing, avait déjà attiré l'attention en 1908 sur la fréquence des coagulatinines et des coprécipitines, ne limitant pas leur action à la bactérie spécifique et s'étendant à un nombre parfois considérable d'autres, proches de la première par leurs caractères biologiques.

Le sérum antiméningococcique ne présente pas une spécificité qualitative étroite à la bactérie correspondante.

Il existe plusieurs sérums antiméningococciques, les plus connus sont ceux de Dopter, en France, de Wassermann et Kolle à Berlin, de Jochmann à Darmstadt, de Rüppel à Hoechst, de Markl à Vienne, et de Flexner à New-York. Les sérums utilisés dans le traitement de la blennorrhagie ont été surtout ceux de l'Institut Pasteur de Paris et ceux de l'Institut sérothérapique de Vienne, les médecins français n'ont jusqu'à présent employé que celui de Dopter. Le principe général de préparation réside dans l'immunisation de chevaux à l'aide de cultures de méningocoques. Flexner, Kolle et Wassermann font des injections à doses progressivement croissantes de méningocoques morts, de méningocoques vivants et d'extraits autolytiques de culture ; ils obtiennent ainsi un sérum polyvalent et antitoxique. Dopter, ayant constaté qu'un sérum antimicrobien est aussi endotoxique que le sérum antitoxique lui-même, a abandonné complètement les injections de liquide d'autolyse. Le sérum polyvalent de Dopter présente les propriétés biologiques suivantes :

1° Son action sur le méningocoque est triple : il est bactériolytique, opsonisant, antitoxique.

2° Il contient des agglutinines spécifiques pour le méningocoque et des coagglutinines pour les pseudoméningocoques et le gonocoque.

3° Il renferme des précipitines méningococciques et des coprécipitines, précipitines de groupe agissant sur le gonocoque.

4° Il possède des ambocepteurs spécifiques, les germes similaires ou voisins (gonocoque) donnant des résultats négatifs par la méthode de la déviation du complément.

5° Son action sur les microbes voisins relève de cobactériolysines.

On peut donc admettre que le sérum antiméningococcique a un mode d'action complexe dans la blennorrhagie. A côté de son rôle relativement spécifique envers le gonocoque, il est permis d'admettre qu'il agit aussi en tant que sérum paraspécifique par ses anticorps généraux.

CHAPITRE III

Emploi du sérum antiméningococcique dans le traitement de la blennor- ragie.

Les premiers auteurs qui ont eu l'idée d'appliquer à la thérapeutique de la blennorragie les expériences de Pinto, les idées de Brückner, Rüppel et des divers observateurs sur la ressemblance du méningocoque et du gonocoque sont Pissavy et Chauvet, qui utilisent pour la première fois, en octobre 1909, les injections du sérum antiméningococcique dans le traitement du rhumatisme blennorragique (Société Méd. des Hop. 15 oct.).

A leur suite, le 8 novembre de la même année, Le Masson publie à la Société d'Obstétrique, de gynécologie et de pédiatrie de Paris, un cas de blennorragie féminine guérie de cette façon.

Marfan et Debré (3 juin 1910) appliquent ce trai-

tement à une fillette atteinte de septicémie gonococcique sans en retirer aucun résultat ?

Le 1^{er} mars 1910, Vigot à Caen, cite un cas d'urétrite tarie par ce procédé, avec examens bactériologiques à l'appui, et conclut en disant : « Voilà un seul cas, l'avenir dira si le sérum antiméningococcique a une valeur thérapeutique dans la blennorragie ».

Le 1^{er} juillet, Uteau à Toulouse, traite dix malades atteints d'urétrite par des injections intraurétrales de sérum.

A la 14^{me} session de l'Association française d'Urologie à Paris, du 6 au 8 octobre 1910, Moscou, de Bucarest, présente une dizaine de cas d'urétrite blennorragique aiguë avec emploi du sérum de Wassermann. Au même congrès, Strominger rapporte un cas d'arthrite et un cas de septicémie gonococcique traités avec succès par les injections de sérum antiméningococcique.

Le 25 novembre, L. Ramond et Chiray (Soc. Méd. des Hop. de Paris) relatent cinq cas de monoarthrites rebelles guéries de cette façon.

Le 10 décembre 1910, le médecin-major Dopter, dans un rapport à la Société de Biologie, envisage l'action des cobactériolysines expliquant l'efficacité de son sérum dans les affections d'origine gonococcique.

Le 20 janvier 1911, Pissavy et Rénou communiquent une observation d'arthrite gonococcique suppurée, consécutive à une prostatite latente depuis 8 ans, avec emploi inefficace du sérum antiméningococcique ?

Le 27 mai, Cealic et Strominger publient à Bucarest un cas d'arthrite heureusement influencée.

Le 10 novembre, Guichard à Caen, obtient un excellent résultat dans un cas de septicémie avec rhumatisme polyarticulaire.

En novembre également, Strominger présente à la Société des Maladies Genito-urinaires de Bucarest, deux autres cas d'arthrite gonococcique et un cas d'urétropyélite traités avec succès par le sérum antiméningococcique.

Dans la même année la question fait encore l'objet d'un rapport de Nogués au Congrès de l'Association française d'Urologie, et Bénasson, dans sa thèse de Paris, sur les « Traitements récents du rhumatisme blennorragique », apporte deux nouvelles observations dues à Brin et Maillet.

En mars 1912, St-Chauvet publie une excellente monographie et fait une intéressante étude de l'action du sérum sur le rhumatisme blennorragique.

Le 15 avril 1912, Héresco et Cealic donnent dans le *Journal d'Urologie* un important travail sur le traitement des complications articulaires.

Le 28 septembre, Heitz-Boyer fait paraître dans la *Presse Médicale* un article sur le traitement de l'épididymite et de l'orchite.

En octobre, Stephen Chauvet et Léger publient une étude de la méthode dans l'*Année Médicale* de Caen.

Le 17 novembre 1912, nous relatons brièvement dans le *Lyon Médical* trois observations d'urétrite blennorragique traitées par le sérum antiméningo-

coccique avec guérison. Notre premier malade avait reçu du sérum en janvier 1910, pour une blennorragie avec orchite-épididymite aiguë, le troisième en mars 1912 pour la même affection, alors que l'on n'avait pas encore appliqué le sérum antiméningococcique dans ce cas ; nous n'avions pas songé à ce moment à rapporter ces observations isolées bien antérieures aux premières publiées, qui le furent, ainsi que nous venons de le signaler, par Heitz-Boyer.

En 1913 paraissent les travaux de Barbe, médecin de la Marine, sur l'emploi du sérum de Dopter dans le pseudo-rhumatisme blennorragique, une belle observation d'arthrite aiguë du poignet de Lasserre de Bordeaux (mai 1913), et enfin les deux très intéressantes thèses faites récemment à Paris, l'une sous la direction de Heitz-Boyer, par E. Schmutz sur « le traitement des épididymites aiguës blennorragiques par le sérum antiméningococcique », l'autre par F. Malleterre, élève du professeur Chauffard, sur « les sérums et les vaccins dans le traitement actuel du rhumatisme et de l'orchite blennorragique ».

De notre côté, après avoir suivi dès l'origine les travaux publiés sur ce sujet, nous en avons repris plus particulièrement l'étude depuis un an.

Nous allons envisager successivement les résultats thérapeutiques obtenus dans les urétrites et dans les principales complications de la blennorragie.

Nous faisons remarquer que la méthode ayant été jusqu'à présent un peu considérée comme un traitement d'exception, il en résulte que souvent les

malades, dont les divers auteurs rapportent les observations, ont été traités, avant que la sérothérapie ne leur soit appliquée, par d'autres procédés.

Urétrites

Nous entendons trop souvent nier l'action du sérum antiméningococcique dans la blennorrhagie, parce que l'on n'observe pas la guérison dans tous les cas ; nous voudrions montrer que si l'action de ce sérum n'est pas constante, elle existe néanmoins.

Il arrive aussi trop fréquemment que, cherchant avant tout à guérir une complication grave, on perde de vue les modifications qui peuvent survenir du côté de l'affection initiale. Pour ne citer qu'un exemple : Schmutz, qui rapporte 52 cas d'orchi-épididymite, ne fait aucune mention de l'influence du sérum sur l'urétrite causale ; plusieurs de nos observations se prêtent à cette remarque.

La première observation publiée, celle de Vigot, est celle d'un homme de 44 ans, porteur d'une blennorrhagie aiguë avec œdème de prépuce ; le malade a présenté une hémorragie urétrale. L'auteur a fait de façon précise quatre injections intraurétrales de 2 à 3 cent. cubes de sérum de Wassermann, laissé au contact pendant 10 minutes. Sous l'influence du traitement en cinq jours, le malade est considérablement amélioré, l'œdème et les douleurs ont complètement disparu ; l'hémorragie ne s'est pas reproduite, écou-

lement très diminué, gonocoques rares. Le malade fait après le traitement sérique trois lavages au permanganate. Dix-huit jours après le début de l'affection, l'écoulement a complètement disparu.

Nous trouvons ensuite dans la littérature 10 cas de Moscou, dix de Uteau avec résultat positif et un cas négatif de Strominger. Nous avons rapporté en 1912 les trois observations suivantes, qui sont des plus démonstratives.

OBSERVATION I

Personnelle.

J. W. — 24 ans, étudiant en Médecine, infecté pour la première fois le 22 octobre 1909. L'écoulement commence quatre jours après la contamination. Douleur très vive à la miction. Pendant une quinzaine, absorption de capsules d'Eumictine, la douleur disparaît mais l'écoulement persiste. A l'examen, gonocoques très abondants groupés, intra et extracellulaires. Pendant quinze jours on pratique le traitement classique par grands lavages, injections très chaudes au permanganate à 1/4000 à 1/3000 et 1/2000. Ces lavages, pris régulièrement matin et soir, arrêtent en quelques jours l'écoulement.

A partir du 20 novembre, le malade ne prend plus qu'une seule injection par jour, et ce pendant deux semaines, après ce temps il se considère comme guéri.

Le 18 janvier, au cours d'une promenade, il est pris d'une violente douleur dans le bas-ventre et de vomissements. Endolorissement du testicule gauche. Induration nette de l'épididyme. L'écoulement n'est pas réapparu. Le 20, le malade se fait une injection de 10 cent. cubes de sérum antiméningococcique à la face externe de la cuisse.

L'effet est très rapide, la douleur disparaît trois jours après

et les indurations des deux pôles de l'épididyme se résorbent. Le 3 février 1912, le malade contracte une nouvelle blennorragie, il se fait le 7 une première injection de 10 cent. cubes de sérum, le 12 une seconde. La douleur disparaît le lendemain de la première injection et l'écoulement dix jours après, depuis la guérison persiste.

Le malade a présenté, en mars, une plaque d'érythème au niveau de la cuisse, avec prurit très vif, elle disparaît complètement au bout de trois semaines.

OBSERVATION II

Personnelle.

V. F... âgé de 23 ans, contracte une blennorragie, sa seconde. L'écoulement commence le 9 février 1912, la présence des gonocoques y est vérifiée. Trois jours après le début, en pleine phase aiguë, le malade reçoit une injection sous-cutanée de 10 cent. cubes de sérum anti-méningococcique au niveau de la cuisse. Le 15 février, nouvelle injection, même quantité; de même le 20 février.

Le malade était complètement guéri 18 jours après la première injection. Un mois après, il présentait sur tout le corps une éruption pustuleuse avec prurit qui disparaît spontanément au bout de 48 heures.

OBSERVATION III

Personnelle.

F..., cordonnier, âgé de 28 ans, contracte une blennorragie au mois de mars 1912. Il ne suit aucun traitement et se présente à nous le 11 avril, avec une tuméfaction douloureuse du testicule gauche, un écoulement urétral très faible, avec douleur à la miction, et sur le prépuce trois ulcérations gonococciques. Le 12, nous lui faisons une première injection de 10 cent. cubes de sérum antiméningococcique, on la renouvelle

le 15, le 18 et le 21. Les ulcérations se cicatrisent les premières, l'induration épididymaire disparaît ensuite et l'écoulement était complètement tari quatre jours après la dernière injection, le 25 avril. Le malade n'a pas présenté d'accidents sériques. Depuis la guérison a persisté.

OBSERVATION IV

Service de M. le Professeur Nicolas.

M. H..., 23 ans, garçon de café, blennorragie datant de mars 1912, il se présente le 17 mai, porteur d'un écoulement épais et abondant, avec douleurs à la miction, nombreux gonocoques. Injection de 10 cent. cubes de sérum, le 18 mai. Le lendemain, les mictions ne sont plus douloureuses, l'écoulement semble rétrocéder, mais l'injection de sérum ayant provoqué une légère crampe dans le membre inférieur sur lequel elle avait été pratiquée, le traitement n'est pas continué, sur la demande du malade.

Nous renvoyons également à l'observation II, de Brin et Maillet, et à nos observations V et XI, où l'on constate, dans les deux premiers cas la guérison, dans le troisième une grande amélioration de l'urétrite. Nous rapprocherons de ces résultats le cas de Le Masson et notre observation IX qui ont trait à des infections génitales de la femme et où l'on constate la disparition du gonocoque sous l'influence de la sérothérapie. Nous admettons comme certaine l'action du sérum, nous avons suivi personnellement les malades dont nous rapportons la guérison ; d'autre part, il n'est pas moins vrai que fort souvent l'urétrite n'est pas influencée par le traitement.

Les insuccès peuvent tenir :

- 1° A une flore urétrale non gonococcique (urétrites d'autre nature, pseudogonocoques).
- 2° Aux associations microbiennes.
- 3° A un traitement insuffisant.
- 4° A la persistance du gonocoque dans certaines conditions.
- 5° A la difficulté plus grande de guérir la blennorrhagie au cours de certains états constitutionnels.

Certains insuccès encourus dans la cure de la blennorrhagie par les sérums et les vaccins, sont dus à la spécificité même de ces agents thérapeutiques. Dans certains cas, les blennorrhagies sont agnoscocciques, fait dont Carle a montré la grande importance au Congrès de Berlin en 1904, et, de plus, quand le gonocoque existe, il est souvent associé dans l'urètre à d'autres microbes pyogènes qui entretiennent la suppuration. Ces germes pathogènes augmentent, du fait même de l'association, la virulence du gonocoque et, comme ils ne subissent pas l'action des anticorps spécifiques, la blennorrhagie, dans ce cas, guérit difficilement ou ne guérit pas.

La flore de l'urètre, à l'état normal et pathologique, a été bien mise en évidence par les travaux d'un grand nombre d'auteurs (Lusgarten, Rovsing, Melchior, Franz, Pfeiffer, etc.). D'après Pfeiffer, sur 24 jeunes gens examinés, une seule fois l'urètre pouvait être considéré comme aseptique.

On a trouvé les microbes pathogènes les plus divers : le *staphylocoque*, rencontré 20 fois sur 41 cas d'urétrite chronique par Girode, signalé dans des

urétrites bien individualisées par Nogués, Malherbe, Ware, Vannod, considéré par Von Hoffmann comme fugace et peu résistant. Le *streptocoque* qui existe dans 12,5 o/o des cas dans l'urètre normal, d'après Asakura, a été fréquemment trouvé dans les urétrites (Goldberg et Galewsky). Le *pneumocoque*, signalé par Pisker, Blake ; associé au gonocoque dans un cas d'Urbahn. Le *bacillus coli* (1 fois sur 40 normalement d'après Franz), très fréquent à l'état pathologique. Le *Pneumobacille* de Friedlander (Hoffmann, Johnston). Le *Streptobacillus uretrae* (Pfeiffer, 42 o/o des cas). Le *Bacillus subtilis*, le *Proteus vulgaris*, le *Micrococcus cereus albus* (Legrain), l'*enterocoque* (Dreyer), le *Micrococcus catarrhalis*, facteur d'infection génitale, bien étudié par Winfield Ayres, de New-York ; le *Bacille de la tuberculose* qui, ainsi que le rapporte notre maître, M. le professeur Guiart (1), détermine parfois des urétrites particulièrement rebelles.

Les pseudo-gonocoques surtout, très difficiles à différencier (Wormser) et qui causent les erreurs les moins évitables.

On devra donc, avant de traiter une blennorragie, surtout une blennorragie chronique, faire un examen bactériologique approfondi du pus et établir, d'après les germes rencontrés, un pronostic thérapeutique ; il est inutile d'essayer le sérum anti-méningococcique ou un vaccin chez un malade dont l'écoule-

(1) Guiart et Grimbert, Précis de diagnostic chimique, microscopique et parasitologique. Lamarre, éd., Paris, 1912.

ment renferme, avec ou sans gonocoques, une quantité d'autres bactéries.

Un traitement insuffisant en quantité ou en durée, peut amener la guérison d'une complication sans déterminer celle de l'urétrite. L'apport des anticorps se faisant par la voie sanguine, le sérum agit surtout sur la blennorrhagie « maladie générale », et non sur l'urétrite. Le gonocoque peut persister dans les cryptes urétrales sans être atteint au cours de l'immunisation passive que donne la sérothérapie ; après la cessation de celle-ci, l'écoulement continuera de plus belle.

Orchi-Épididymites.

On sait, depuis les travaux de Queyrat, de Hugonencq et Eraud, que l'orchi-épididymite n'est pas due, comme on le croyait il y a seulement une dizaine d'années, à une infection secondaire, mais bien à une détermination testiculaire du gonocoque. Le microbe étant directement en cause et à l'état de pureté, ainsi que l'on peut s'en assurer par ponction du testicule, on comprend les excellents résultats fournis dans cette affection par la médication spécifique.

Le traitement de l'orchi-épididymite par le sérum anti-méningococcique a fait l'objet récemment de l'intéressante thèse de Schmutz, élève de Heitz-Boyer.

Les malades de nos observations I et III présentèrent une orchi-épididymite guérie par la sérothé-

rapie. Malleterre, dans sa thèse, publie également un cas heureux. Nous rapportons ici trois nouvelles observations : l'une d'elles a trait à un insuccès relatif.

OBSERVATION V

Inédite. — Médecin-Major Pheulpin.

C. I..., cavalier au 11^e chasseurs, 23 ans, entré à l'hôpital de Vesoul, le 24 juin 1912.

Orchi-épididymite gauche avec écoulement abondant, datant de cinq jours. Traitement à l'entrée; salicylate de méthyle, permanganate, 6 injections par jour à 1/4000, Arrhéol 12 capsules, bicarbonate de soude, salol, benzonaphtol en cachets.

Aucune amélioration après 15 jours, du côté de l'épididyme et du testicule; au contraire, il apparaît une hydrocèle assez volumineuse dans la vaginale gauche. Douleur tout le long du cordon, phénomènes de péritonite légers dans la fosse iliaque gauche. Température assez élevée se maintenant entre 38° et 39°,5. On décide d'employer le sérum antiméningococcique, deux injections sous-cutanées sont pratiquées en 48 heures, de 10 centimètres cubes chacune. Les phénomènes douloureux ont complètement disparu le lendemain de la première injection. L'hydrocèle diminue dès ce moment de façon considérable. La température tombe à 37°5 le jour de la première injection, le lendemain elle est à 36°8. Après la deuxième injection, tous les phénomènes congestifs disparaissent, et trois jours après il ne persiste plus qu'une induration légère de l'épididyme. Dans le même temps, l'écoulement cesse progressivement et complètement. Un certain degré d'anémie nécessite seul le maintien du malade à l'hôpital.

Vers le 30 juillet, sans que l'écoulement réapparaisse, nouvelle poussée d'épididymite gauche sans hydrocèle, ni douleur dans la fosse iliaque. On applique un traitement par le salicylate de méthyle et quelques injections de permanganate à 1/4000. Cette nouvelle poussée dura huit jours sans complications. La résolution se fit sans nouvelle injection de sérum.

Le malade, très affaibli, n'est sorti de l'hôpital que le 1^{er} septembre, il n'a plus rien présenté depuis.

OBSERVATION VI

Service de M. le Professeur Nicolas.

M. R..., 28 ans, ébéniste. Blennorragie chronique contractée en 1908, avec phases aiguës en 1910 et août 1911. En septembre, première orchépididymite à droite, traitée pendant quinze jours dans le service. Le 28 octobre se présente à la consultation avec une deuxième orchite, à gauche cette fois. Le 1^{er} novembre, injection de 5 cent. cubes de sérum antiméningococcique. Sédation nette et rapide de la douleur. Le 3 novembre, deuxième injection, même dose. Le malade est revu le 6, l'état local ne s'étant pas amélioré davantage, le traitement sérothérapique n'est pas continué. L'écoulement abondant, avec gonocoques nombreux, n'a pas été influencé. Aucune réaction à signaler.

OBSERVATION VII

Service de M. le Professeur Nicolas.

M. G..., garçon livreur, 35 ans.

Première atteinte de blennorragie au régiment il y a 13 ans, guérison en un mois par lavages au permanganate.

Il y a trois semaines débute, 5 jours après le coït infectant, un nouvel écoulement accompagné d'une orchite classique à gauche. Douleurs abdominales et lombaires. Ganglions inguinaux durs et gonflés. Nombreux gonocoques dans le pus urétral.

Le 1^{er} novembre, injection sous-cutanée de 5 cent. cubes de sérum antiméningococcique. Disparition des douleurs spontanées dans les trois heures qui suivent l'injection, l'exploration du testicule est encore douloureuse.

Le 3 novembre, deuxième injection.

Le 5 novembre, troisième injection.

Le 8 novembre, il n'y a plus trace de l'orchite, l'induration épидидymaire a complètement disparu. Ecoulement très peu abondant, muqueux, gonocoques rares. Les ganglions inguinaux ne sont plus perçus. Le malade se considérant comme guéri, on arrête le traitement.

Le 15 novembre, le malade revient à la consultation avec une deuxième orchite à droite. Huile gaïacolée, repos, guérison en quelques jours ; le malade, revu le 20, ne présente plus qu'une légère induration au niveau de la queue de l'épididyme. Ecoulement peu abondant, séreux, rares gonocoques, le malade n'a pas été revu.

On a constaté une action analgésique rapide. Les douleurs spontanées disparaissant les premières en quelques heures. A l'insomnie a fait place un sommeil calme. La douleur provoquée a cédé ensuite, l'exploration du testicule et de l'épididyme est devenue possible.

Dans les formes fébriles on constate, le plus souvent après la première injection, la chute de la température. L'action analgésique et l'action antithermique s'observent dans toutes les complications de la blennorragie, elles sont rapportées en particulier à propos du traitement du rhumatisme.

D'après le travail de Schmutz et nos propres constatations, l'action sur les phénomènes phlegmasiques est très nette. Les phénomènes inflammatoires aigus et oedémateux superficiels disparaissent rapidement, l'infiltration de l'épididyme se résorbe plus lentement, les lésions de voisinage, les funiculites et les vaginalités révélées par une hydrocèle sont favorablement influencées ; l'épanchement dans ces cas se résorbe en 5 à 6 jours.

Considérant les résultats secondaires et éloignés, Schmutz insiste sur la régression habituellement rapide de l'induration épидидymaire. Cette induration peut en effet, par sa persistance, causer une abolition de la fonction et peut devenir le siège de névralgies rebelles ou être le point de départ d'une tuberculose locale.

Dans nos observations, la guérison est survenue dans deux cas en quatre jours, une fois en 13 jours.

Il y a intérêt à employer le sérum antiméningococcique dans les orchépididymites très douloureuses et très phlegmasiques avec phénomènes généraux (Schmutz).

Rhumatisme.

C'est dans le traitement de cette fréquente et redoutable complication de la blennorrhagie que la sérothérapie antiméningococcique a donné les plus beaux succès. Nous avons pu réunir 39 cas d'affections articulaires, d'origine gonococcique, traitées par le sérum. Nous allons envisager très brièvement toutes les observations publiées. Ainsi, en présence d'un malade, on pourra se reporter rapidement au travail renfermant les cas analogues au sien.

Pissavy et Chauvet :

1. Arthrite de la tibiotarsienne droite et du genou gauche, forme pseudo-phlegmoneuse. 3 injections de 20 cent. cubes. Guérison.

2. Arthrite du genou droite, forme arthralgique. Une injection de 40, 2 de 20 cent. cubes. Grande amélioration.

Strominger :

3. Arthrite phlegmoneuse de la tibiotarsienne droite. Scapulalgie. 30 cent. cubes de sérum en 2 fois. Guérison.

Ramond et Chiray :

4. Dactylite blennorragique. 1 injection de 20 cent. cubes. Grande amélioration.

5. Monoarthrite du poignet droit. 20 cent. cubes en 2 fois. Guérison.

6. Arthralgies radiocarpiennes et métacarpophalangiennes. 1 injection de 20 cent. cubes. Grande amélioration.

7. Arthrite du poignet gauche et dactylite. 2 injections de 20 cent. cubes. Amélioration légère.

8. Monoarthrite du genou droit, pseudo-phlegmoneuse. 20 cent. cubes en 2 fois. Guérison.

Pissavy et Rendu :

9. Arthrite suppurée consécutive à une prostatite. Insuccès.

Cealic et Strominger :

10. Arthrite bilatérale des genoux, forme suppurée. 60 cent. cubes de sérum. Guérison.

Guichard :

11. Rhumatisme polyarticulaire forme arthralgique. Etat septicémique. 5 injections de 20 cent. cubes. Grande amélioration.

12. Arthrite suppurée du coude droit. 3 injections de 10 cent. cubes. Guérison.

13. Complications articulaires généralisées. 3 injections de 10 cent. cubes. Insuccès.

Brin et Maillet (in Thèse de Bénasson) :

14. Rhumatisme des deux genoux et de la tibiotarsienne gauche forme arthralgique. 5 injections de 20 cent. cubes. Grande amélioration.

15. Rhumatisme des membres inférieurs, myalgies et arthralgies, scapulalgie. 3 injections de 10 cent. cubes. Guérison.

Héresco et Cealic :

16. Arthrite bilatérale des genoux. Forme hydarthrosique. 2 injections de 20 cent. cubes, 1 de 10 cent. cubes. Guérison.

17. Rhumatisme polyarticulaire aigu, forme arthralgique. 1 injection de 20 cent. cubes, 2 de 10. Guérison.

18. Arthrite de la tibiotarsienne droite. 2 injections de 20 cent. cubes, 2 de 10 cent. cubes. Grande amélioration.

19. Rhumatisme douloureux, genou droit, impotence fonctionnelle du membre inférieur droit. 4 injections de 10 cent. cubes. Guérison.

Barbe :

20. Rhumatisme polyarticulaire, forme arthralgique et légère hydarthrose. 4 injections de sérum de 10 cent. cubes. Guérison.

21. Rhumatisme polyarticulaire, forme hydarthrosique. 2 injections de 10 cent. cubes. Guérison.

22. Rhumatisme polyarticulaire, forme hydarthrosique avec fièvre légère. 2 injections de 10 cent. cubes. Amélioration.

23. Rhumatisme polyarticulaire, forme hydarthrosique, avec fièvre. 2 injections de 20 cent. cubes. Amélioration.

24. Arthrite aiguë du coude droit, [forme pseudo-phlegmoneuse. 3 injections de 20 cent. cubes. Grande amélioration.

Lasserre :

25. Arthrite aiguë du poignet droit. 4 injections de 20 cent. cubes. Guérison.

Malleterre :

26. Arthrite aiguë. Talalgie. 2 injections de 20, une de 30 cent. cubes. Guérison.

27. Rhumatisme lombaire. 3 injections de 10 cent. cubes. Guérison.

28. Arthrite aiguë du poignet et du gros orteil. 1 injection de 20, 2 de 10 cent. cubes. Grande amélioration.

29. Arthrite aiguë du poignet. Une injection de 10, 2 de 20 cent. cubes. Amélioration.

30. Rhumatisme monoarticulaire du genou avec hydarthrose. 3 injections de 10 cent. cubes. Insuccès.

Chauffard (in. Thèse de Malleterre) :

31. Rhumatisme polyarticulaire. 6 injections de sérum à 20 cent. cubes. Guérison après rechute.

Nous rapportons huit nouvelles observations ayant donné 6 guérisons et deux fois une amélioration notable.

Au total, sur 39 cas publiés, on a obtenu 21 fois la guérison complète de l'affection, 9 fois une grande amélioration, 6 fois une amélioration nette et on n'a enregistré que trois insuccès.

OBSERVATION VIII

Service de M. le professeur Oltramare.

F. G., 22 ans, étudiant en droit.

En avril 1912, le malade fait une chute au cours d'une partie de foot-ball, ce traumatisme détermine l'apparition d'un léger épanchement de synovie du genou gauche, épanchement qui ne persiste pas. La veille de l'accident, le malade avait eu un rapport avec une prostituée clandestine, à Turin ; quatre jours après, une blennorrhagie aiguë avait débuté. Le malade est traité par du santal d'abord, puis du cubèbe et des injections de sulfate de zinc. Le 15 mai, le malade qui, depuis un mois, n'avait plus rien senti du côté de son genou, éprouve subitement des douleurs violentes, avec insomnie ; rapidement l'articulation devient énorme, l'affection revêt les caractères d'une arthrite pseudo-phlegmoneuse, fièvre élevée. Des bains de chaleur locaux et des applications de salicylate de méthyle ne donnent aucun résultat, on décide de recourir au sérum antiméningococcique. Quatre injections de 5 cent. cubes sont faites les 17, 21, 25 et 29 mai. La première ne donne aucun résultat. Après la seconde, les douleurs ont presque complètement disparu, la fièvre est tombée, le volume du genou a énormément diminué. Dès la troisième injection, le malade peut ployer son genou. Disparition progressive des symptômes subsistant encore. Le résultat est tellement heureux et rapide que, dès le 10 juin, le malade reprend ses cours.

Cet étudiant est revu en octobre 1912, la guérison s'est maintenue, il joue au foot-ball comme auparavant.

OBSERVATION IX

Service de M. le professeur Oltramare.

S. S., femme de chambre, célibataire, de nationalité allemande, née le 27 mai 1888.

Entre le 1^{er} août 1912, à l'hôpital cantonal de Genève, avec le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu. Après quelques

jours, les douleurs s'étant localisées à la main et au genou droit, on pense à une affection gonococcique et on envoie la malade en dermatologie, à fin d'examen. On constate alors une urétrite gonococcique avec pertes abondantes, présentant de nombreux gonocoques ; l'utérus est très sensible à la pression, vulvite intense. Arthrite aiguë du poignet droit, exploration très douloureuse, pas de modification des téguments. Gonflement assez marqué. Fluctuation nette. Douleurs au niveau de l'épaule et du genou droits. Fièvre élevée en plateau à 39°. Le traitement institué : bains de siège, injections de permanganate, tampons d'ichtyol, potion au santal, salicylate de méthyle sur les articulations, ne donne aucun résultat. Le 1^{er} septembre, la malade est encore dans le même état et éprouve, de plus, de violentes douleurs dans le bas-ventre.

Le 18 septembre, pas d'amélioration. — On fait une première injection de 5 cent. cubes de sérum antiméningococcique.

Le 20, la fièvre tombe, les douleurs ont beaucoup diminué, l'articulation du poignet va beaucoup mieux.

Le 21, deuxième injection de 5 cent. cubes de sérum.

Influence remarquable sur la métrite, la sérosité qui s'écoule du col est peu abondante et très liquide, presque aqueuse, il n'y a plus trace des douleurs abdominales. L'utérus est très peu sensible.

Le 24, troisième injection de 5 cent. cubes.

Le 25, quatrième —

Le 30, cinquième —

A cette dernière date, l'état local du côté de l'utérus et du vagin a été grandement amélioré, le col ne laisse plus sécréter qu'un peu de mucus, il en est de même pour l'urètre, l'examen de la sérosité laisse voir de très rares gonocoques.

Du côté des articulations atteintes, tous les symptômes ont cessé, il ne persiste plus que quelques craquements et une légère gêne fonctionnelle au niveau du poignet.

La malade quitte l'hôpital le 15 octobre, dans un état aussi bon que possible ; elle est complètement guérie de son rhumatisme, l'articulation du poignet est redevenue parfaitement mobile.

OBSERVATION X

Service de M. le professeur Oltramare.

W. G., marié, 20 ans, garçon de bureau à Genève.

Blennorragie en 1908, traitée et guérie. Vers le 15 avril 1912, il voit réapparaître un écoulement abondant, quoi qu'il n'ait des rapports qu'avec sa femme qui n'est pas malade. Pas de traitement jusqu'au 5 mai ; à cette date, des douleurs apparaissent dans toutes les articulations du pied gauche ; il va consulter un médecin qui lui ordonne le repos, des applications calmantes et des injections de permanganate.

Il se présente, le 2 juin, à la clinique dermatologique. Il présente à ce moment une arthrite hydarthrosique douloureuse de l'articulation tibiotarsienne gauche. Douleurs provoquées et spontanées, marche presque impossible. Pas d'écoulement urétral.

Le malade reçoit une première injection de 5 cent. cubes de sérum le 2 juin, on lui en fait une seconde le 6 juin. Dès la première, il y a eu disparition presque complète des phénomènes douloureux. L'état de l'articulation s'améliore progressivement, l'épanchement se résorbe ; les mouvements réapparaissent peu à peu sous l'influence de trois nouvelles injections pratiquées les 10, 14 et 18 juin. A partir du 20, le malade peut être considéré comme guéri, il ne persiste plus qu'une légère gêne, qui devient douloureuse par une marche un peu prolongée. Le 1^{er} juillet, le malade a repris ses occupations, il ne se ressent plus du tout de sa maladie. Il a été revu en février 1913, guérison persistante, pas d'autre affection.

OBSERVATION XI

Service de M. le professeur Oltramare.

L. M., 27 ans, tapissier.

Blennorragie contractée le 15 mai 1912, traitement par injections de permanganate, mal suivi.

Le 26 juin, apparition de vives douleurs au niveau de l'articulation tibiotarsienne droite.

Le 27, l'articulation est enflée, empâtement, sensation de tension, douleurs vives. — Urines troubles, filamenteuses. — Ecoulement urétral léger, avec nombreux gonocoques.

Le 28, injection de sérum antiméningococcique, 5 cent. cubes.

Le 2 juillet, deuxième injection, même dose.

Puissante action analgésique :

Le 6 juillet, troisième injection. Il n'y a plus de douleurs. L'articulation est presque revenue à la normale. La mobilisation commence à être possible.

Le 10 juillet, quatrième injection. Objectivement, l'articulation est revenue à son état primitif, le malade se lève et déclare marcher très facilement, on observe cependant une légère claudication.

Le 15 juillet, cinquième injection. Le lendemain, la boiterie a disparu. Ecoulement réduit à une goutte matinale, mucus sans gonocoque.

Le 20 juillet, le malade quitte l'hôpital et reprend son métier.

A été revu en mars 1913, la guérison s'est maintenue, pas d'ankylose consécutive, urétrite absolument tarie.

OBSERVATION XII.

Service de M. le Professeur Pic.

F. H..., 22 ans, domestique.

Entre à l'hôpital avec le diagnostic d'arthrite tibio-tarsienne droite d'origine gonococcique probable.

L'affection actuelle a débuté le 3 avril 1912 par des frissons. La malade se sentait fatiguée depuis une huitaine de jours. Le 4, apparition de douleurs au niveau de la cheville droite, elles sont très vives, la malade ne peut poser le pied à terre, elles sont localisées à l'articulation tibiotarsienne. Tuméfaction diffuse s'étendant sur le dos du pied jusqu'à la racine des orteils, la région est rouge, la peau tendue. La malade reste

en gouttière du 15 avril au 2 mai. A ce moment, douleurs spontanées et provoquées par la marche, pas de douleur à la pression; l'œdème persiste encore et est surtout marqué au niveau de la malléole interne. Pas de température. La malade, à son entrée, présentait des pertes blanches qui ont disparu depuis 15 jours à la suite de lavages au permanganate.

On pratique le 13 et 14 mai, deux injections de sérum antiméningococcique à la dose de 10 cent. cubes. Dans les jours qui suivent le gonflement articulaire diminue considérablement, l'articulation n'est plus douloureuse et la malade commence à marcher sans difficulté.

Le 22 mai, il persiste encore un gonflement très léger du dos du pied, les mouvements provoqués ne sont pas douloureux, la marche se fait avec une très légère claudication. Plus de pertes. La malade quitte l'hôpital.

Dans cette observation la température, qui oscillait au début entre 37° et 38°, est revenue à la normale le 15 mai et s'y est maintenue.

OBSERVATION XIII.

Service de M. le Professeur Pic.

H. E..., ménagère, 28 ans.

La malade entre le 23 mai 1912, présentant de violentes douleurs au niveau de l'articulation tibiotarsienne droite.

Rien à signaler dans les antécédents.

Des douleurs rhumatismales ont débuté, le 21 mai, par les articulations scapulo-humérale et tibio-tarsienne droites. La température, à l'entrée, est de 38°2, le pouls est à 120.

A l'examen, au niveau de l'épaule droite, légère tuméfaction, la douleur très vive empêche tout mouvement spontané ou provoqué. Au niveau du coup de pied droit, l'articulation est gonflée, uniformément tuméfiée, sur la face externe la peau est luisante, rouge, tendue, donnant à la tuméfaction une allure phlegmoneuse. Rien aux autres articulations qui sont libres.

Nous revoyons la malade le 29 mai, la température, jusqu'à

cette date, a oscillé aux environs de $37^{\circ}5$, les douleurs offrent une ténacité déconcertante. Le salicylate, donné à la dose de 5 grammes par jour, n'a produit aucun effet. Devant l'inefficacité de ce traitement, on pense à une infection gonococcique (examen de la leucorrhée négatif), on fait trois injections de sérum antiméningococcique à la dose de 10 cent. cubes. Elles ont un effet analgésique remarquable. Du premier au cinq juin, l'articulation scapulo-humérale atteinte revient à la normale, mais l'articulation tibio-tarsienne droite, après avoir bénéficié temporairement du traitement sérothérapique, est encore tuméfiée, rouge; après quelques jours, elle redevient douloureuse et prend par la suite, les allures d'une arthrite fongueuse.

Le traitement sérothérapique n'a été ni continué, ni repris; la malade, passée en chirurgie, n'a plus été suivie.

OBSERVATION XIV

Inédite. — Médecin-major Pheulpin.

D. G..., maréchal-des-logis, 21 ans.

Entré à l'hôpital mixte de Vesoul, le 4 mai 1912, pour orchite-épididymite gauche. Blennorragie aiguë depuis 20 jours. Orchite depuis 4 jours; la bourse gauche est tendue, douloureuse spontanément et à la pression, l'épididyme gauche est doublé de volume, tuméfié en masse. Jusqu'au 8, la température variera de $37^{\circ}5$ à $38^{\circ}3$. Traitement: salicylate de méthyle, injections de permanganate à 1/4000 et arrhéol 12 capsules.

Les symptômes douloureux et l'induration persistent après la chute de la température. Le 17 mai, le malade commence à se plaindre de courbature générale et de douleurs dans toutes les articulations. L'écoulement urétral, très abondant jusqu'alors, cesse; état stationnaire du côté du testicule et de l'épididyme, persistance des douleurs spontanées. L'absorption de salicylate de soude, 6 grammes par 24 heures, ne modifie pas les symptômes, cependant la température, qui est de 40° le 18 tombe le 19 à $37^{\circ}3$. C'est alors que les douleurs se localisent

au genou gauche et au poignet droit avec rougeur, tuméfaction, impossibilité des mouvements ?

L'application de salicylate de méthyle au niveau des articulations atteintes, paraît soulager un peu la douleur, mais la température se maintenant au dessus de 38° tous les soirs, on décide d'employer le sérum antiméningococcique. On pratique le 1^{er} juin une première injection sous-cutanée de 10 cent. cubes, on la répète le lendemain.

La température, au bout de deux jours, redevient normale et les douleurs diminuent considérablement d'intensité. L'épididyme et le testicule sont moins indurés, disparition des douleurs. La fluxion des articulations intéressées, du poignet droit en particulier, cède rapidement et de façon considérable.

La température ne dépasse plus 37° pendant toute la durée de la maladie. La mobilité articulaire ne s'opère pas intégralement, un léger degré d'arthrite persiste ne permettant pas la fluxion complète. Le 15, on décide de reprendre les injections de sérum antiméningococcique dans le but d'observer ses effets au sujet du rétablissement des fonctions. On pratique sept injections du 15 au 23 juin (les 15, 16, 17, 18, 19, 21 et 23). L'effet en est excellent. Le malade sort de l'hôpital, le 6 juillet, n'ayant plus qu'une légère impotence fonctionnelle, il persiste un peu d'induration au niveau de l'épididyme, l'écoulement urétral n'est pas réapparu.

Malgré l'intensité des symptômes observés pendant le cours de l'affection, ce sous-officier reprend son service, après quinze jours de convalescence, n'ayant plus qu'un peu de raideur du poignet droit, celle-ci disparaît complètement après quelques jours.

OBSERVATION XV

Service de M. le Professeur Pic.

A. J..., garçon de café, 24 ans, entre à l'hôpital le 26 août 1913, pour épididymite et prostatite blennorragiques avec symptômes classiques et douleur périnéale particulièrement intense. Le malade accuse de fortes douleurs à la jambe droite,

sur le trajet du sciatique, la marche est impossible et la jambe immobilisée en flexion modérée. Pas de fièvre. La blennorragie causale a été contractée 18 jours auparavant, l'écoulement est encore très abondant avec douleurs à la miction, nombreux gonocoques à l'examen bactériologique.

Le malade est mis au repos. Applications de pommade belladonnée sur le testicule. On fait, les 28, 29 et 30 août, trois injections de sérum antiméningococcique de 10 cent. cubes chacune. La première injection amène une sédation légère des douleurs, après la seconde, la douleur au niveau du périnée et du sciatique disparaît progressivement, le soir le malade ne souffre plus du tout. Après la troisième injection, le malade mobilise sa jambe sans aucune difficulté, alors que depuis cinq jours tout mouvement était impossible. Des injections de sérum ne donnent lieu à aucune réaction. La température est toujours restée en dessous de la normale, le malade a présenté des coliques légères qui ne doivent pas, semble-t-il, être rattachées à la médication. L'examen du pus urétral, très diminué en quantité, montre la présence de rares gonocoques. On continue à traiter l'urétrite par des lavages au permanganate.

Le malade quitte le service le 26 septembre, complètement guéri.

Barbe, dans son étude, groupe en trois catégories bien distinctes les divers types cliniques du rhumatisme blennorragique ; il considère :

- 1° Une forme arthralgique.
- 2° Une forme hydarthrosique.
- 3° Une forme pseudophlegmoneuse.

Au cours de ce travail nous adoptons cette classification qui nous paraît simple et exacte. Nous ne pouvons songer, en raison de la variété des manifestations articulaires d'origine gonococcique, à ranger

sous quelques dénominations la quarantaine d'observations que nous citons. Le rhumatisme gonococcique évolue différemment chez chaque malade, les localisations varient à l'extrême et si l'on peut tirer des cas traités des indications générales du plus haut intérêt, on ne peut édicter des règles distinctes pour des formes bien définies. Pour admettre sans conteste l'efficacité du sérum antiméningococcique, il faut éliminer l'action des autres facteurs thérapeutiques, tels que le repos, les ponctions articulaires (pratiquées dans plusieurs cas), les traitements associés et enfin, et surtout, l'évolution naturelle de la maladie. Cette dernière objection, qui paraît capitale pour toutes les affections envisagées ici, tombe du fait de la pluralité des observations, car si l'on pouvait même admettre que le peu de durée de certains des cas rapportés s'explique par une évolution spontanée, il ne saurait en être de même pour tous ceux dans lesquels le séjour à l'hôpital a été notablement abrégé.

De plus, c'est là une critique que l'on pourrait faire à toute médication, l'admettre serait renoncer à toute thérapeutique, ce n'est pas parce qu'une affection peut guérir seule quelquefois, qu'il faut renoncer à la soigner toujours.

Pour ne pas s'exposer à des insuccès, il faut attacher la plus grande importance au diagnostic de la nature gonococcique de l'affection, surtout quand il s'agit d'une femme présentant un écoulement vaginal. Il faut cependant savoir se contenter de ce que l'on fait en pratique ; dans la clientèle, à l'hôpital même, on

hésitera souvent à faire une ponction de l'articulation pour avoir la certitude biologique de la présence du gonocoque à son niveau, certitude qui n'est pas absolue, le gonocoque disparaissant assez rapidement (Luys).

L'existence du microbe dans les sécrétions urétrales ou vaginales avant l'apparition de l'arthrite, n'est pas une preuve de la nature blennorragique de cette dernière, mais ce fait, accompagné de signes cliniques nets, permet de poser un diagnostic suffisamment sûr, il ne faut pas faire preuve de trop d'exclusivisme.

Les erreurs les plus fréquentes ont trait à des malades tuberculeux. Schmutz cite un cas d'épididymite qui fut traité sans résultat par le sérum ; on reconnut tardivement qu'il s'agissait d'une affection tuberculeuse et on fut obligé de pratiquer une épидидymectomie.

Barbe a enregistré trois insuccès chez des malades en puissance de bacillose, porteurs d'arthrites à pathogénie complexe. Personnellement, nous avons vu (Obs. XIII) une arthrite diagnostiquée gonococcique et améliorée par le sérum, prendre ensuite les allures d'une arthrite fongueuse.

On se gardera spécialement de confondre des manifestations relevant de la tuberculose inflammatoire de Poncet et des autres pseudo-rhumatismes infectieux avec une affection blennorragique. Nous allons étudier maintenant l'action du sérum antiméningococcique sur les différents symptômes observés au cours du rhumatisme gonococcique.

Action sur les phénomènes douloureux.

Dès la première injection de sérum on constate une grande diminution dans l'intensité des douleurs et même souvent leur disparition complète. Signalée de façon unanime par les différents auteurs, cette action analgésique est remarquable et rapide. Le malade retrouve le sommeil dès le début du traitement. Les douleurs spontanées disparaissent les premières, les douleurs provoquées par les mouvements actifs ou passifs et les douleurs à la pression se font sentir plus longtemps. Dans aucune observation on ne trouve mention de récurrence douloureuse.

Certains auteurs (Pissavy et Chauvet, Héresco, Strominger, Malleterre) signalent dans certains cas une exacerbation passagère des douleurs, consécutive à l'injection, exacerbation à laquelle succède la sédation ; nous n'avons jamais observé ce fait. Dans les arthrites tibiotarsiennes, il persiste parfois pendant un temps assez long une gêne légère qui s'accroît par la marche (Obs. X et XII), cette gêne, qui fait rarement souffrir le malade, peut se faire sentir au niveau des autres articulations atteintes par le rhumatisme (Obs. IX et XIV). L'action analgésique du sérum antiméningococcique dans les complications de la blennorragie est considérée par Schmutz comme spécifique ; elle l'est en effet, si l'on entend par ce terme son existence dans tous les cas ; elle ne l'est probablement pas si, réservant à ce mot sa signification habituelle en pathologie

générale, on admet que tout sérum d'animal immunisé puisse calmer la douleur (action paraspécifique).

Action sur la température.

La fièvre peut être très élevée au cours du rhumatisme blennorragique, surtout dans les formes pseudo-phlegmoneuses. L'action antithermique (signalée surtout par Pissavy et Chauvet, Héresco et Cealic, Barbe, Schmutz) nous apparaît comme constante, nous l'avons relevée dans toutes les formes fébriles que nous rapportons (Obs. VIII, IX, XII, XIV).

On a observé parfois une réaction thermique après l'injection de sérum. Brin et Maillet, Héresco et Cealic, Schmutz, Lasserre font mention de cette élévation transitoire de température ; nos malades n'en ont jamais présenté. Nous avons vu précédemment comment Nogués avait voulu faire jouer un rôle important à cette hyperthémie inconstante.

Action sur les phénomènes inflammatoires.

Elle est surtout marquée dans les polyarthrites ou monoarthrites aiguës et dans les pyarthroses. La douleur, remarquable d'ordinaire dans ces cas par son acuité et sa persistance, cède la première. Le gonflement, qui le plus souvent remonte et descend très loin de l'articulation, diminue progressivement. La peau, généralement rouge, chaude, œdémateuse, reprend ses caractères normaux, l'épanchement inflammatoire pyoïde ou franchement purulent se

résorbe assez rapidement. A côté de l'action antithermique générale du sérum, la chaleur locale bénéficie du traitement au même titre que les autres symptômes. L'état général, souvent compromis, se relève vite. Quand il existe des lésions destructrices avancées de la capsule et des cartilages articulaires, on ne peut espérer la restitution « *ad integrum* ». Le traitement des arthrites aiguës par le sérum antiméningococcique abrège au minimum la durée de la maladie et le séjour du malade à l'hôpital ; ceci permet d'éviter les graves séquelles que constituent les atrophies et l'ankylose. D'après tous les auteurs qui ont eu l'occasion d'observer des résultats éloignés, ceux-ci sont excellents ; c'est tout au plus si, dans les cas graves, il persiste une légère gêne fonctionnelle. Par la sérothérapie on évite les dangers d'une arthrotomie précoce et « l'ankylose en bonne position ne sera plus dorénavant la pensée directrice et dominante du médecin » (Barbe). Avec l'atrophie disparaissent les déformations et productions osseuses qui paraissent si fréquemment en être la conséquence.

Dans les formes hydarthrosiques pures non passées encore à la chronicité, l'épanchement se résorbe rapidement. Il est beaucoup plus tenace dans les monoarthrites de ce type, à sérosité très abondante ; ces formes donnent des insuccès par le sérum, et il serait préférable de recourir à l'autosérothérapie (Florand).

Il y a intérêt, dans le traitement des complications articulaires, à employer des doses de sérum

assez fortes (20 cent. cube), les doses faibles, de cinq à dix cent. cubes, donnent souvent de bons résultats, mais leur action est beaucoup plus lente.

Le sérum doit être injecté de façon précoce pour ne pas laisser se produire de lésions anatomiques irréparables.

Autres complications.

Des diverses autres complications de la blennorragie nous n'en retiendrons que deux : la septicémie et la méningite ; la première a été parfois traitée par le sérum antiméningococcique et la seconde donne lieu à quelques considérations intéressantes pour le rapprochement du méningocoque et du gonocoque.

« Dans un cas de septicémie gonococcique, le traitement local supprime sans doute le point de départ de l'infection, mais le microbe charrié par le sang, ainsi que les toxines qu'il sécrète, ne sont nullement influencés et ce n'est que par une thérapeutique générale anti-infectieuse qu'on pourra les neutraliser ou les détruire » (Roucaïrol).

Les formes de gonosepticémie vraie sont rares, Cholzow, en 1911, n'en a retrouvé que 8 observations dans la littérature.

Le plus souvent on est en présence de gonosepticémies donnant des métastases diverses, surtout articulaires, elle nous apparaît alors comme une forme grave du rhumatisme polyarticulaire fébrile.

Depuis Faure-Beaulieu on considère que la blennorrhagie accompagnée de manifestations à distance est toujours une maladie générale ; il y a toujours un état septicémique léger, et on peut mettre facilement le gonocoque en évidence dans le sang circulant (Rey).

Les cas de gonosepticémie, qui tirent leur gravité de l'endocardite, sont d'un pronostic généralement fatal, Cholzow en a cependant rapporté un cas guéri par le sérum antiméningococcique associé au vaccin de Wright. En 1909, Marfan et Debré ont fait sans résultat des injections de sérum antiméningococcique à une fillette atteinte de septicémie.

La même année, Strominger a guéri de cette façon un cas de septicémie grave gonococcique, mais de forme pyohémique.

En 1911, Guichard publie une intéressante observation de rhumatisme polyarticulaire avec état septicémique accentué où il obtint une grande amélioration.

A défaut d'observation concluante, il est permis de recommander l'emploi du sérum antiméningococcique à haute dose dans les septicémies et endocardites gonococciques, on pourra lui associer utilement la vaccinothérapie.

Le rôle du méningocoque dans la production des septicémies est analogue à celui du gonocoque. Expérimentalement les deux germes provoquent chez le lapin des septicémies hémorragiques, accompagnées d'hémoglobinémie (Pinto). Un certain nombre d'auteurs ont rapporté des observations de

septicémie méningococcique sans localisation méningée (ou avec localisation tardive), analogue à la septicémie gonococcique.

La fréquence des accidents nerveux au cours de la blennorrhagie s'explique par la prédilection particulière des toxines gonococciques pour le système nerveux, fait constaté expérimentalement. La thérapeutique de ces complications doit utiliser à côté des vaccins qui ont donné de bons résultats (Martinnotti), la sérothérapie antiméningococcique.

Le gonocoque peut donner des méningites ayant l'allure clinique de méningites à méningocoques et ne pouvant être différenciées que par les réactions biologiques du liquide céphalorachidien ; nous citerons à ce propos les observations de Prochaska, de Josselin de Jouy, de Bick, de Henderson et Ritchie ; nous en connaissons personnellement un cas pris au début pour une méningite à méningocoque, et sur lequel la présence d'une urétrite aiguë en évolution avait attiré l'attention. On peut penser que ces méningites doivent être plus fréquentes encore qu'on ne le croit ; comme on fait généralement de façon précoce dans ces cas, du sérum antiméningococcique, l'erreur peut se confirmer par l'efficacité du traitement.

CHAPITRE IV.

Les inconvénients de la sérothérapie. Prophylaxie des accidents sériques et anaphylactiques.

L'emploi des sérums antigonococcique et antiméningococcique donne lieu à des réactions de deux ordres. Les unes sont des réactions d'action, elles ne sont pas dangereuses et suivent immédiatement l'injection de sérum ; les autres sont de véritables accidents, ce sont les réactions sériques et anaphylactiques. Parmi les premières nous rangeons :

1° *L'apparition de phénomènes douloureux au point de l'injection.*

Le malade ressent toujours au niveau de la piqûre une légère gêne, elle est plus accusée et parfois douloureuse chez les malades nerveux, elle disparaît toujours rapidement,

Quand l'injection a été faite à la face externe de la

cuisse, il y a parfois dans les heures qui suivent production de spasmes dans le membre inférieur correspondant. Nous avons observé ce fait dans un cas (Obs. IV), le phénomène est de peu de durée, on ne doit pas y attacher d'importance.

2° *L'exagération des symptômes douloureux.*

Nous l'avons mentionnée précédemment. Une exacerbation des douleurs précède parfois la sédation. Elle avait été déjà signalée par Pissavy et Chauvet, Héresco et Cealic admettent que c'est là une preuve de l'action du sérum sur l'articulation malade. Dans le rhumatisme gonococcique, les douleurs se font parfois sentir, après l'injection de sérum, dans des articulations où l'affection n'était que latente et ne s'était encore révélée par aucun symptôme.

On peut rapprocher ce phénomène de ce qui se passe en vaccinothérapie pendant la phase négative, ou encore penser qu'il y a quelque chose d'analogue aux réactions signalées par Herxheimer et Jarisch, qui se produisent au niveau des lésions après les injections de Salvarsan.

3° *L'ascension thermique* précédant la chute de température.

Nous ne l'avons jamais constatée.

Aucune de ces réactions n'est susceptible de créer une contre-indication à la méthode, il n'en est pas de même des suivantes.

On sait depuis longtemps que l'introduction des sérums thérapeutiques dans l'organisme n'est pas toujours inoffensive et qu'elle produit parfois différents symptômes (érythèmes, urticaire, douleurs

articulaires, fièvre), que l'on décrit sous le nom de maladie du sérum. Si par la suite, quelques mois ou quelques années plus tard un de ces malades reçoit une nouvelle injection de sérum, ces accidents se reproduisent de façon beaucoup plus précoce et plus intense. La théorie de l'anaphylaxie a apporté la clarté sur la pathogénie de ces accidents, mais, rapidement tombée, par la voie des grands quotidiens, dans le domaine public, elle a failli faire sombrer cette merveilleuse méthode thérapeutique qu'est la sérothérapie.

On a déjà trop écrit sur ce sujet pour que nous voulions y revenir longuement, mais comme le disait récemment un de nos maîtres, le Professeur P. Courmont, « si la crainte de l'anaphylaxie est peut-être le commencement de la sagesse, il ne faut pas en exagérer les dangers ». De telles paroles prononcées par celui qui signala le premier l'existence de l'anaphylaxie, traduisent bien les idées actuelles de la plupart des médecins qui restreignent l'importance des phénomènes qui la constituent.

D'après Marfan, les réactions observées au cours d'un traitement sérothérapique peuvent être classées de la façon suivante :

1^o *Accidents dus exclusivement au sérum* : malaises immédiats (douleur et érythème au niveau de la piqure, fourmillements et engourdissements des extrémités, urticaire, apparaissant d'ordinaire de 2 à 6 jours après les piqûres, localisée ou généralisée), phénomènes douloureux (arthralgies, s'accompagnant d'œdèmes fugaces).

2° *Accidents qui en réalité ne dépendent pas du sérum* : érythèmes scarlatiniformes, morbiliforme ou polymorphe, généralisés et fébriles. (Accidents d'ordre infectieux).

3° *Eruptions associées* résultant de l'action simultanée du sérum et d'un agent infectieux.

4° *Accidents imputables au sérum* : mort subite. De toutes ces réactions sériques, bien différentes de celles qui sont dues à des réinjections (réactions anaphylactiques proprement dites), nous ne retiendrons que le premier groupe ; nous y trouvons du reste des phénomènes que nous avons décrit précédemment comme réactions d'action, parce que banales et non dangereuses. Les considérations de Marfan sur les éruptions d'ordre infectieux pures ou associées ne sont pas de mise ici, comme dans l'emploi du sérum antidiphthérique sur lequel portent les travaux de l'auteur.

Quant à la mort subite ou rapide, on n'en a jamais rencontré aucun cas bien démonstratif.

Dubosc, dans sa thèse, groupe en 3 catégories les accidents causés par le sérum antiméningococcique (accidents bénins, graves et mortels) : la première comprend les réactions envisagées ci-dessus par Marfan, la deuxième et la troisième les accidents observés au cours de la sérothérapie intrarachidienne et les accidents de réinjection.

Quand on étudie les cas malheureux rapportés par les auteurs nombreux qui se sont occupés du traitement de la méningite cérébro-spinale, on s'aperçoit qu'ils se sont toujours produits quand on utilisait des

injections intrarachidiennes. Les accidents immédiats et les accidents de réinjection tirent alors leur gravité des réactions méningées dues au contact direct des éléments toxiques avec les centres nerveux. On sait, du reste, que lorsqu'on fait une injection déchaînant intrarachidienne ou intra-cérébrale à un animal anaphylactisé, la réaction est pour ainsi dire foudroyante. Il faut donc, d'après cela, ne pas tenir grand compte ici des accidents graves et mortels observés au cours ou à la suite de l'emploi du sérum antiméningococcique dans la méningite cérébro-spinale ou la voie intrarachidienne est de règle ; au contraire, on doit prendre en considération tous les cas se rapportant à l'utilisation des divers sérums thérapeutiques par la voie sous-cutanée. Nous ne les rapportons pas ici, notre camarade Monteux en faisant dans sa thèse (Lyon 1913) une étude détaillée à propos du sérum antidiphthérique, étude où il rappelle en particulier les cas observés à Lyon (Teissier, P. Courmont). Tous les auteurs qui ont écrit sur le traitement de la blennorragie par les sérums ne mentionnent que rarement des accidents, et encore méritent-ils à peine ce nom en raison de leur bénignité. Nous voyons apparaître un peu partout dans leurs travaux la phobie de l'anaphylaxie, mais c'est tout au plus si, dans quelque cas, ils observent une vague poussée d'érythème ou une éruption passagère. Pour en donner un exemple, nous allons résumer parmi les nombreuses observations sur l'emploi du sérum antiméningococcique dans la maladie qui nous occupe, celle qui comporte les accidents les

plus graves. C'est la première publiée elle est due à Pissavy et Chauvet.

OBSERVATION (RÉSUMÉE)

Pissavy et Chauvet.

Femme de 18 ans, entrée le 9 avril 1909, arthrite blennorragique de l'articulation tibiotarsienne droite et du genou gauche, la première présentant un caractère de gravité particulière, aspect pseudo-phlegmoneux. Le 1^{er} septembre, 20 cent. cubes de sérum, le 2, la malade accuse une exagération des douleurs dans les articulations précitées. Le 3, action analgésique partielle très nette. Le 4, les douleurs ont disparu. On injecte 20 cent. cubes de sérum antiméningococcique, deux heures plus tard, réapparition des douleurs. Le 5, la malade ne souffre plus du tout, excellent effet local, diminution de volume des articulations atteintes.

Nouvelle et dernière injection de 20 cent. cubes de sérum. On constate encore un réveil des douleurs, elles s'atténuent progressivement jusqu'à disparaître le soir. Dans les jours qui suivent, descente en lysis de la température, quelques douleurs fugaces, le matin, localement l'œdème du pied gauche de rouge chaud, douloureux, devient blanc et facilement dépressible. Le 10 décembre, apparition d'accidents sériques. Arthralgies dans les articulations phalangophalanginiennes du pied et du coude gauches.

Plaques érythémateuses précédant de quelques heures une éruption ortiée qui se fait sur toute la poitrine, les flancs et la racine des membres. Léger œdème palpébral. L'éruption ortiée disparaît le soir, elle réapparaît plus intense le 12 septembre au matin. Face œdémateuse. Enflure considérable des pieds. Arthralgies multiples dans les articulations du pied gauche, dans les deux épaules et dans la nuque. Ces articulations ne présentent aucun signe de réaction inflammatoire. Les articulations primitivement malades ne sont pas touchées, au contraire, un point sous-malléolaire externe du

côté gauche disparaît à ce moment. Il ne reste plus trace d'accidents sériques, le 14, les œdèmes et arthralgies ont disparu rapidement. L'état général, légèrement compromis, redevient excellent en quelques heures, grande amélioration de l'état local des deux articulations malades, la mobilisation spontanée est possible et ne provoque plus qu'une légère gêne douloureuse. Le 22 septembre, crise sudorale et urinaire, le malade se lève et fait quelques pas. La guérison se complète et se maintient par la suite, l'œdème périarticulaire ne réapparaît pas par la marche.

Le Masson nous cite le cas d'un malade qui présenta à la suite du traitement une éruption de plaques érythémateuses.

Malleterre a observé une légère éruption urticaire dans un cas et une autre éruption très prurigineuse dans un second cas. Schmutz, sur 50 observations a vu se produire 15 fois des réactions anaphylactiques tardives bénignes (exanthème bénin dans 5 cas, quelques malaises généraux transitoires dans les autres.

Personnellement nous avons constaté dans un cas l'apparition d'une plaque d'érythème au niveau de la cuisse avec prurit très vif (disparition en 3 semaines. Obs. I), et une autre fois une éruption pustuleuse et prurigineuse de peu de durée (disparition en 48 heures). Un auteur anglais, Currie de Glasgow, utilisant dans la méningite cérébro-spinale le sérum antiméningococcique en injections sous-cutanées, rapporte 50 cas d'accidents sériques, ils consistèrent surtout en éruptions diverses et furent tous très bénins et non persistants.

Prophylaxie des accidents sériques et anaphylactiques.

Nous envisagerons successivement :

1° Les procédés ayant trait aux conditions d'action du sérum et à son mode d'introduction ;

2° Les procédés qui modifient l'organisme lui-même.

On a d'abord cherché à diminuer la nocivité des sérums par des agents physiques ou chimiques, pensant pouvoir ainsi diminuer ou supprimer sa toxicité sans modifier ses propriétés thérapeutiques. Divers auteurs, et en particulier Rosenau et Anderson, ont employé tour à tour le permanganate de potasse, le citrate de soude, le chlorure de calcium, l'alcool, l'eau oxygénée, le sulfate d'ammoniaque, le chloroforme, le formol, divers alcaloïdes et même des ferments ; ils ont eu recours à l'action des rayons X, à la filtration sur porcelaine, à la congélation suivie de dégel. Mais tous ces essais n'ont donné aucun résultat satisfaisant (Hutinel). L'action de la chaleur est plus remarquable.

Le chauffage du sérum à 100° pendant 20 minutes lui fait perdre à la fois ses propriétés toxiques et thérapeutiques. Si on chauffe le sérum à 56° pendant une heure chaque jour, quatre jours consécutifs, on diminue notablement la toxicité sans modifier, sans diminuer le pouvoir curatif. Cette méthode, étudiée par Hayem, Beclère, Chambon et Ménard, Carnot et

Slavu, est de nature à atténuer les accidents, sans toutefois pouvoir les empêcher.

A l'Institut Pasteur, de Paris, on soumet tous les sérums à ce chauffage, avant de les livrer au public, c'est ce qui explique que les sérums français sont moins toxiques que les sérums employés à l'étranger, mais malgré tout, ils peuvent encore déterminer des troubles assez graves chez certains sujets et dans certaines conditions.

Le sérum antiméningococcique doit être employé dans l'année qui suit sa préparation et conservé dans un endroit frais. On admet en effet, avec Variot, que le sérum frais est moins redoutable, car en vieillissant dans des conditions défavorables de température il s'altère et devient toxique. Cependant, un certain nombre d'auteurs pensent que le vieillissement fait perdre au sérum une partie de ses propriétés nocives sans en diminuer la valeur thérapeutique.

La question de l'espèce animale d'où provient le sérum a une certaine importance, mais le plus souvent en pratique on ne peut guère s'adresser qu'au cheval, qui est susceptible de fournir de grandes quantités de sérum.

La toxicité des vaccins varie aussi suivant la voie d'entrée du sérum dans l'organisme. Nous avons vu précédemment tous les dangers des injections intrarachidiennes, nous n'avons pas à y revenir ici.

M. le professeur J. Courmont a préconisé les injections intraveineuses, il admet que cette pratique évite les réactions générales qui, en dehors des réac-

tions locales fréquentes, accompagnent parfois les injections sous-cutanées.

Nous mentionnerons également le procédé de M. Mouriquand qui conseille l'administration des sérums par voie rectale. Besredka, Castaigne et Camus en utilisent l'action vaccinnante à l'égard des injections sous-cutanées et ce procédé, comme nous le verrons, mérite d'être retenu.

Parmi les méthodes qui entraînent des modifications de l'organisme, une des plus intéressantes et des plus simples est, sans contredit, celle que préconisent Netter et F. Arloing.

Wright avait montré l'efficacité du chlorure de calcium dans le traitement des œdèmes et avait pensé à l'employer préventivement, en 1905. Netter essaie de prévenir par son emploi les éruptions sériques ; il obtient de beaux résultats chez des enfants soignés pour la diphtérie. Le chlorure de calcium empêcherait la diminution de la coagulabilité du sang qui succéderait habituellement aux injections de sérum, les éruptions trouvant, d'après Wright, leur origine dans ce défaut de coagulabilité.

Stephen Chauvet préconise l'emploi des sels de calcium au cours du traitement de la blennorragie par le sérum antiméningococcique. Personnellement, nous avons administré à cinq de nos malades 3 à 5 grammes de citrate de calcium par 24 heures pendant les jours où il était fait des injections de sérum, aucun n'a présenté de réaction ; cette mesure apparaît donc comme favorable. Dans la prophylaxie des accidents sériques, Arcoli utilise ce qu'il ap-

pelle la « sérothérapie anallergique ». Au malade qui doit subir un traitement antidiphtérique, il injecte d'abord une petite dose de sérum de mouton immunisé contre la diphtérie, et ce n'est que 12 ou 24 heures après qu'il injecte la dose thérapeutique de sérum antidiphtérique de cheval. Ce procédé peut être utilisé pour toutes les sérothérapies, car il ne semble pas théoriquement que l'animal fournissant le premier sérum doive être immunisé, les réactions observées ne dépendant pas de la spécificité du sérum.

Besredka considère tous les sujets comme susceptibles de présenter des phénomènes d'anaphylaxie, même ceux qui n'ont pas subi antérieurement de traitement sérothérapique, il proposé comme mesure préventive la vaccination antianaphylactique par petites doses et doses subintrantes.

Rosenau et Anderson avaient vu qu'en injectant des doses massives de sérum pendant la période de 12 jours qui précède l'éclosion de l'anaphylaxie, puis en continuant ensuite l'inoculation répétée des mêmes doses massives, on arrive à protéger les animaux contre l'épreuve sous-cutanée et même intracérébrale (Armand Delille).

Besredka a montré qu'il suffisait d'introduire une très petite dose de sérum chez un animal sensibilisé pour empêcher chez lui l'apparition des phénomènes anaphylactiques. Alexandresco et Civecia en Roumanie, ont vérifié ce fait au cours de leur longue pratique de la sérothérapie anticharbonneuse chez les bovides.

Pour rendre un malade réfractaire, il n'y a donc qu'à faire la veille ou quelques heures avant l'injection d'une dose thérapeutique de sérum, toujours assez considérable, une inoculation sous-cutanée d'une dose extrêmement faible de ce sérum.

Si nous voulons par exemple faire à un malade une injection de 20 cent. cubes de sérum antiméningococcique, nous lui aurons fait la veille une injection de 5 cent. cubes du même sérum, le malade sera désormais à l'abri de tout accident sérique si les injections consécutives ne sont pas faites à des intervalles dépassant 8 à 10 jours.

Si le cas était urgent, ce qui ne se présentera guère au cours du traitement d'affections gonococciques, on injecterait successivement, dans les veines, $1/4$, $1/2$, 1, puis 2 cent. cubes de sérum à $1/2$ heure de distance, une heure après la dernière injection on pourra faire sous la peau 20 cent. cubes de sérum et continuer le traitement dans les jours qui suivent.

D'après Castaigne et Camus, une bonne méthode pour éviter les accidents sériques consiste à faire une injection de 20 cent. cubes de sérum antitoxique suivant le procédé de M. Mouriquand.

Le lieu de l'injection du sérum antiméningococcique dans la blennorrhagie varie suivant les auteurs. On a injecté le sérum dans la fesse, sous la peau du flanc, au voisinage de l'articulation malade. Le mode d'injection importe peu, pour notre part nous préférons les injections sous-cutanées au niveau de la face externe de la cuisse, suivant la technique de

Brin et Maillet. On peut également employer le sérum localement dans certains cas, en injections intra-urétrales dans les urétrites (Méthode de Uteau) et en injections intra-articulaires dans les arthrites à épanchement accentué.

L'injection se fait avec les précautions aseptiques d'usage à l'aide d'une seringue de Roux et d'une aiguille en platine de cinq centimètres de longueur. L'injection doit être poussée très lentement pour éviter la douleur. Après l'opération on peut obturer, sans que cela soit absolument nécessaire, l'orifice d'entrée au collodion.

Le nombre des injections est très variable, suivant l'affection présentée par le malade et les doses employées. Il varie en raison inverse de la valeur quantitative des injections.

Nous renvoyons, à titre documentaire, au chapitre traitant des résultats obtenus dans les diverses affections; le nombre d'injections et les doses employées par les différents auteurs dans le traitement du rhumatisme, y sont mentionnées.

En pratique, nous recommandons d'employer des doses de 20 cent. cubes renouvelées tous les trois jours; dans les formes très douloureuses ou de gravité particulière, on peut les renouveler tous les jours.

Nous faisons l'injection le matin et ordonnons au malade une solution contenant 5 grammes de lactate ou de citrate de calcium à prendre dans la journée en plusieurs fois.

Ramond et Chiray donnent à leur malade 4

grammes de chlorure de calcium quotidiennement pendant 8 jours.

Cette simple pratique paraît jusqu'à présent suffire pour prévenir les accidents sériques.

Pour éviter les accidents de réinjection il y a lieu de recourir à des précautions spéciales.

Il importe tout d'abord, d'après les données classiques, de ne pas laisser s'écouler plus de dix jours entre chaque injection. Nous ferons remarquer cependant que si l'on n'observe pas cette règle, il n'y a pas forcément production de phénomènes anaphylactiques. Le traitement a été interrompu et repris un mois après dans un cas de Ramond et Chiray, sans accident. Il en est de même pour notre observation XIV, intervalle de 15 jours. Dans un cas, intervalle de deux ans (Obs. I), nous n'avons vu apparaître qu'un érythème tardif.

Dans un cas, Barbe ayant à traiter un malade atteint d'hydarthrose blennorragique et ayant eu auparavant une méningite cérébro-spinale avec emploi du sérum antiméningococcique, a eu recours à des procédés antianaphylactiques. Redoutant des accidents, il a donné un lavement de sérum préalable, puis de petites doses croissantes de sérum et enfin trois fois les 20 cent. cubes habituels; le malade a très bien guéri sans présenter aucune réaction.

On pourra donc suivre cet exemple quand le malade aura reçu une première injection sérique quinze jours au moins avant la nouvelle injection. La méthode de Besredka paraît présenter le plus de garanties.

Nous dirons enfin, d'après nos constatations, que l'on peut, en faisant preuve d'une prudence peut-être exagérée, réserver l'emploi du sérum antiméningococcique pour la cure des complications graves de la blennorrhagie et surtout des manifestations articulaires. Si l'on sensibilise un malade pour l'avenir, il faut que ce risque soit compensé par un avantage immédiat suffisant. Dans les urétrites, dans les complications légères, on pourra recourir avec avantage à la vaccinothérapie, qui donne des résultats parfois excellents ; l'utilisation des vaccins est indiquée également chez les tuberculeux et les arthritiques, qui se montrent souvent prédisposés aux accidents sériques et anaphylactiques.

Nous espérons que, dans l'avenir, nous pourrions être mieux armés encore contre la blennorrhagie par l'emploi simultané des sérums et des vaccins, association thérapeutique qui a donné dans d'autres maladies infectieuses les plus beaux succès.

DEUXIÈME PARTIE

Les Vaccins

CHAPITRE V

La méthode opsonisante de Wright.
Généralités sur la vaccinothérapie.
Différents vaccins employés. Résultats en thérapeutique clinique. Réactions vaccinales.

« S'il est vrai que c'est à la géniale découverte d'un Jenner et aux immortels travaux de Pasteur et de toute son école qu'il faut attribuer l'honneur de cette thérapeutique toute moderne, il n'en est pas moins vrai aussi que c'est aux travaux de Wright et de ses élèves, appliquant la théorie fécondante des opsonines, qu'est dû ce renouveau de la vaccinothérapie, et exposer tout d'abord les principes de la méthode du savant anglais, c'est permettre de mieux préciser par la suite les résultats thérapeutiques qui en découlent et les applications pratiques qu'on en a faites et qu'on peut encore en faire » (1).

Deux grandes théories avaient été invoquées pour expliquer les réactions intimes se passant dans l'or-

(1) R. Gaultier, Les opsonines.

ganisme au cours de la lutte contre les microbes pathogènes : d'une part, Metchnikoff et ses partisans plaçaient au premier plan l'action des phagocytes, de l'autre, Ehrlich et Pfeiffer, soutenant la théorie humorale, admettaient que les propriétés constituantes du sérum jouaient le principale rôle, pour eux les leucocytes n'étaient que des fossoyeurs, arrivant sur le champ de bataille après le combat. Le grand mérite de Wright est d'avoir apporté la clarté sur la question en élaborant une nouvelle théorie intermédiaire aux deux précédentes ; d'après lui, les leucocytes ont bien la propriété d'attaquer les micro-organismes envahisseurs, mais ceux-ci doivent être « préparés » au préalable par des substances au sérum, les « opsonines » qui interviennent dans l'acte de la phagocytose pour le rendre efficace. Ces opsonines constituent donc ici le facteur essentiel de l'immunité, tandis que Metchnikoff et Sawtchenko le faisaient résider surtout dans un changement dans les propriétés biologiques des leucocytes ; ces auteurs admettaient cependant l'existence dans le sérum de substances favorisantes, les stimulines, mais ils ne leur supposaient que la propriété d'augmenter le pouvoir intussuscepteur du leucocyte ; on a parfois identifié à ces substances les opsonines considérées alors comme agissant principalement sur les phagocytes, en augmentant l'énergie et les rendant plus aptes au combat. Pour Wright, au contraire, les opsonines s'attaquent aux microbes, servant d'intermédiaires à ces derniers et aux phagocytes, elles donnent à la phagocytose, qui peut s'exercer faible-

ment il est vrai, sans leur secours, toute son énergie. Les opsonines sont des substances hypothétiques auxquelles on attribue certaines propriétés bien démontrées existant dans le sérum. Par certains points la théorie des opsonines peut donc se confondre avec la théorie humorale, elle nous apprend que les leucocytes ne peuvent opérer si les moyens de défense de l'organisme n'ont pas influencé suffisamment les bactéries qui ont pénétré dans cet organisme.

Appliquant sa conception, Wright a cherché à exalter le pouvoir phagocytaire du sérum par une thérapeutique appropriée et à obtenir par ce moyen la guérison des maladies infectieuses. Pour cet auteur les vaccins sont, en définitive, des substances qui, introduites dans l'organisme, provoquent une immunisation active par la formation d'opsonines s'interposant entre les phagocytes et les bactéries (Milhit) pour favoriser l'englobement de celles-ci par ceux-là, elles sont bactériotropes au sens de Neufeld ; dans leur action sur les bactéries virulentes, elles sont au phagocyte ce qu'est dans la constitution des substances bactéricides la sensibilisatrice au complément. On ne peut cependant identifier les opsonines aux sensibilisatrices ; elles existent, en effet, dans le sérum normal sous une forme aspécifique, elles peuvent être détruites par la chaleur, et cette propriété d'être thermolabiles les fait rapprocher davantage de l'alexine, elles nous apparaissent alors comme des substances banales non directement utiles. Dans un immunsérum ces mêmes opsonines

vont changer de caractère, elles deviennent résistantes à la chaleur, thermostables et assez étroitement spécifiques à l'égard des bactéries inoculées, pour que Wright ait eu l'idée d'appliquer leur recherche au diagnostic des maladies infectieuses.

Les bactéries ayant subi l'action opsonisante deviennent la proie des phagocytes, et il est possible de compter le nombre des microbes englobés dans chaque globule blanc, ce nombre constitue le coefficient phagocytaire ou pouvoir opsonique du sérum étudié.

Pour connaître la valeur des opsonines, on compare le coefficient phagocytaire que présentent, sur des microorganismes donnés, des leucocytes normaux en présence d'un sérum normal, au coefficient qu'ont, sur les mêmes germes, les mêmes leucocytes en présence du sérum du malade, dont on veut mesurer la richesse opsonique.

On appelle index (ou indice) opsonique d'un sérum donné le rapport entre le coefficient phagocytaire des leucocytes en présence de ce sérum et le coefficient des leucocytes en présence de ce sérum normal.

$$\frac{\text{Pouvoir opsonique du sérum suspect}}{\text{Pouvoir opsonique du sérum normal}} = \text{Index opsonique}$$

Supposons que 100 leucocytes polynucléaires aient absorbé 350 bacilles, le pouvoir opsonique est de $\frac{350}{100} = 3,50$, si pour le sérum normal on trouve un coefficient phagocytaire de 1,50 l'index opsonique sera de $\frac{3,50}{1,50} = 2,33$.

Application à la Vaccinothérapie.

Parmi les nombreux moyens de défense de l'organisme, si l'on considère les seules opsonines, on comprend qu'un sujet sous le coup d'une infection, ne triomphera des germes envahisseurs qu'en augmentant sa richesse opsonique pour accroître le pouvoir de ses phagocytes. Si l'on étudie la courbe d'opsonisation d'un tel sujet en phase réactionnelle, on doit en constater *a priori* l'ascension, mais cette courbe, ainsi que nous l'avons mentionné, présente des oscillations. En effet, si théoriquement nous faisons à un animal une injection de bactéries et que nous étudions attentivement les variations consécutives de son coefficient phagocytaire, nous allons voir la courbe opsonique baisser immédiatement après ; il se produit en effet un mélange, ou mieux une combinaison, des microbes avec les opsonines, celles-ci diminuent au point de vue quantitatif dans le sérum, ce qui se traduit graphiquement par une phase négative. Bientôt, sous l'action excitatrice de l'antigène, se déclare une surproduction d'opsonines, la phagocytose est activée, les microbes sont englobés ; les opsonines primitivement immobilisées sont libérées et, s'ajoutant aux nouvelles, font de nouveau ascensionner la courbe qui traduit dès lors une phase positive d'immunisation active, le point final de la courbe est beaucoup plus élevé que le point initial, l'organisme se défend.

Ceci nous fait saisir aisément le mécanisme d'action des vaccins. Supposons un malade atteint, par exemple, d'une affection localisée par un germe pathogène donné et contre laquelle il réagit peu en mal. Si on lui inocule une culture de ce microbe vivant ou artificiellement modifié, on provoque chez lui une phase négative de courte durée suivie d'une phase positive au cours de laquelle son immunisation augmente ; si, à ce moment, au maximum hypothétique, on fait une nouvelle inoculation, le même phénomène se reproduit. On peut répéter l'opération une série de fois et, les phases négatives étant toujours d'importance et de durée moins grande que les phases positives, on obtient un graphique, comparable à un escalier à marches inclinées, traduisant ce que Wright appelle « la marée montante de l'immunité », dont les flux successifs produisent l'accroissement des opsonines nécessaire et suffisant au malade pour vaincre sa maladie.

Telle est, très rapidement résumée, la merveilleuse conception de Wright et de son école, elle a rendu en thérapeutique depuis le jour où, en 1903, cet auteur exposa, à la Société Royale de Londres, les premiers résultats de ses travaux, d'immenses services.

Actuellement, dix années plus tard, pendant lesquelles la vaccinothérapie a suscité les recherches d'un grand nombre de savants, au moment où Nicolle vient de faire à ce sujet une retentissante communication à l'Association d'Urologie, il apparaît que, malgré les bons résultats fournis antérieure-

ment par les sérums dans la blennorrhagie, la thérapeutique par les vaccins est la voie de l'avenir, de l'immédiat tout au moins, dans le traitement de cette maladie. Nous ne nous attarderons pas à envisager le mode d'action intime des opsonines vaccinales sur les microorganismes. C'est là une question très complexe et, comme nous le fait remarquer Grasset dans sa « Physiologie pathologique », les théories relatives au mécanisme d'utilisation des substances antimicrobiennes constituent un terrain essentiellement instable ; il ne nous est du reste nul besoin, en dehors des données précédentes, de connaître dans leur détail les réactions des humeurs de l'organisme pour faire de la vaccinothérapie.

En résumé, nous comprendrons sous le nom de « traitement vaccinal » l'immunisation active, à l'aide de bactéries tuées ou modifiées (vaccins), de l'organisme infecté. A la suite de l'introduction de quantités croissantes de tels germes, il se forme des substances immunisantes plus rapidement que cela n'a lieu dans le foyer morbide lui-même. Wright faisait dépendre la dose et le moment des inoculations de la valeur de l'index opsonique après chaque injection. Chaque phase positive a en effet une durée limitée : après avoir atteint une hauteur variable, la courbe qui la représente s'y maintient quelque temps (phase d'équilibre), puis tend à redescendre de nouveau (phase de déclin) ; chaque inoculation doit être pratiquée à la fin de la phase positive, tout au moins pendant la période d'équilibre. Si on injecte le vaccin pendant une phase négative, on accumule les effets négatifs, nocifs pour le malade.

La détermination de l'index qui était considérée par Wright comme constituant la base essentielle du traitement vaccinothérapique est regardée aujourd'hui par la plupart des auteurs comme superflue ; les vaccins sont actuellement employés le plus souvent sous le seul contrôle de la clinique et « le vaccinateur doit être au moins autant clinicien que bactériologiste » (Maute). Ainsi que l'a montré surtout Mathews, assistant de Wright, les symptômes réactionnels se rapportant aux phases négatives sont très différents, dans les affections gonococciques traitées par le vaccin, de ceux des phases positives ; il admet que l'on puisse délaissier très souvent la recherche de l'index opsonique et recommande d'appliquer les règles édictées par Wright à la suite de très nombreuses observations faites par cet auteur au Saint Mary's Hospital de Londres.

Chaque phase négative se traduit par des symptômes généraux et des symptômes locaux ; les premiers comportent des malaises, de la céphalée, une élévation de température, les seconds une aggravation de l'état local (par exemple augmentation de l'écoulement dans une urétrite, douleurs plus fortes dans une arthrite). Ces réactions sont suivies d'une période de bien-être et d'amélioration de l'état local, traduisant la phase positive.

Diverses variétés de vaccins

On appelle vaccin autogène celui qui est préparé avec les microbes de l'individu traité.

Les stock-vaccins sont préparés avec des microbes empruntés à des cultures souches.

Les « mined-vaccins » contiennent deux ou plusieurs germes divers. Ils ont été rarement employés dans les infections gonococciques.

Les « vaccins polyvalents » sont des vaccins obtenus en utilisant des germes de même espèce provenant de plusieurs cultures différentes.

Théoriquement, il est préférable de recourir aux vaccins autogènes, mais la difficulté de leur préparation dans la pratique courante est un gros obstacle à leur emploi. Un grand nombre d'auteurs n'ont utilisé dans la blennorrhagie que des stock-vaccins et les déclarent aussi efficaces que les vaccins autogènes, on peut donc pratiquement y recourir quand on n'a pas à sa disposition un laboratoire de bactériologie. Dans les cas où on emploie le vaccin autogène, celui-ci demandant cinq à six jours de préparation, il n'y a aucun inconvénient à commencer le traitement avec un stock-vaccin.

Mode de préparation du vaccin

Nous prenons comme exemple un vaccin autogène.

D'après Wright, on commence par isoler le gonocoque pour en faire une culture sur sérum ascite. Après 28 heures, on introduit de cette culture avec un stylet en platine dans 2 à 3 cent. d'eau physiologique et on en fait une émulsion, il est bon d'ajouter

à la solution quelques gouttes de lysol à 0,25 0/0 pour la préserver de toute altération. La préparation est versée dans un tube d'épreuve effilé que l'on scelle à la lampe.

On soumet le tube à une agitation forte et prolongée pour obtenir l'homogénéisation du contenu. On brise ensuite la pointe du tube pour prélever une goutte du liquide nécessaire pour faire l'analyse quantitative des bactéries. Le tube est scellé de nouveau et mis dans un bain-marie à 60° pendant une heure. La préparation peut être employée en thérapeutique après que sa stérilité a été contrôlée par inoculation au cobaye.

Maute recommande de chauffer une première fois l'émulsion au bain-marie à 56° pendant 2 fois une heure à 24 heures d'intervalle. Après addition d'eau physiologique en proportion variable suivant la force du vaccin que l'on veut obtenir, le produit définitif subit un nouveau chauffage à 56° pendant une heure, après sa répartition en ampoules.

Maute emploie également des vaccins non chauffés, mais simplement stérilisés par addition d'une solution d'acide phénique à 0,5 0/0. Ces derniers seraient souvent plus efficaces. Récemment, Maurice Renaud a employé des vaccins stérilisés par l'action des rayons ultra-violets. La préparation des stock-vaccins se fait suivant une technique analogue. On se sert de microbes sélectionnés par cultures successives.

Les Stock-vaccins commerciaux sont le plus souvent polyvalents.

Dosage du vaccin

Pour doser le vaccin, Wright met dans une pipette graduée une partie de sang (obtenu par piqure du doigt), une goutte de l'émulsion bactérienne et une quantité sept à huit fois plus grande d'eau physiologique à 8 0/0. On agite fortement, on prélève une goutte de mélange, on la porte sur une lame et on colore à la thionine phéniquée. On peut alors facilement compter les bactéries en les comparant au nombre des globules rouges, et en tenant compte des quantités relatives employées.

On suppose qu'il existe cinq millions de globules rouges au centimètre cube.

Technique de l'Injection

L'injection de vaccin se fait dans le tissu cellulaire sous-cutané, de préférence, ou au niveau de l'abdomen. Les injections intra-veineuses donnent lieu à de violentes réactions, suivies parfois de phénomènes très graves.

En règle générale, les injections doivent être séparées par des intervalles de 2 à 10 jours, dont la durée varie suivant la nature de l'affection et les symptômes réactionnels présentés par le malade, on admet qu'ils doivent être plus courts (2 à 3 jours) dans les états aigus que dans les états chroniques

(7 à 8 jours), les doses varient proportionnellement.

Les stock-vaccins les plus utilisés dans la pratique, sont répartis en ampoules contenant les unes 5 millions, les autres 50 millions de gonocoques par centimètre cube.

On emploie en général des doses progressivement croissantes variant, suivant les auteurs, de 1 à 200 millions.

On se basera pour déterminer les doses à injecter soit sur les réactions humorales (index opsonique), soit sur les phénomènes cliniques. Dans tous les cas, « pour injecter la dose convenable au moment opportun, l'expérience de la méthode est le meilleur professeur » (Mauté).

Résultats en thérapeutique clinique

Peu employée en France, la vaccinothérapie suivant la méthode de Wright, a fait l'objet de nombreux travaux de la part des savants allemands, anglais et américains. Le nombre des publications faites sur ce sujet à l'étranger est si grand que nous ne pouvons songer, comme nous l'avons fait pour les autres traitements spécifiques, à les analyser ici.

Nous nous sommes attachés depuis quelque temps à l'étude d'ensemble des vaccins allemands et en particulier de l'Arthigon de Bruck, fabriqué par Schering à Berlin, et des vaccins polyvalents prove-

nant des laboratoires Merck, à Darmstadt. Il ne nous est pas encore possible actuellement de fournir la statistique générale que nous constituons, mais il est certain que si l'on catégorise les résultats obtenus par tous les auteurs dans les différentes affections blennorragiques, on constate que dans certaines complications, surtout dans les complications rhumatismales, la guérison absolue se produit dans 65 à 700/0 des cas ; dans les urétrites, l'action est inconstante et, à côté de beaux succès, on enregistre quantité de cas négatifs.

Stoner, qui a réuni la plupart des observations publiées aux Etats-Unis avant 1911, nous donne des chiffres qui ne sont pas moins éloquents. Les résultats obtenus dans le traitement des urétrites sont, d'après lui, assez bons, 22 guérisons sur 51 cas, avec 12 cas seulement franchement négatifs.

Dans l'arthrite, les auteurs américains ont constaté sur 195 cas traités, 84 fois la guérison complète, 91 fois une grande amélioration, vingt cas seulement n'ont retiré aucun bénéfice de la vaccinothérapie.

Nous nous sommes efforcés de donner dans notre bibliographie l'énumération aussi complète que possible des travaux parus jusqu'à ce jour sur les vaccins de Wright.

Nous ne rapporterons ici que les résultats obtenus à Lyon, en particulier les observations de M. le Dr Bonnamour qui s'est toujours intéressé très vivement à cette question. Nous y joindrons celles de deux malades du service de M. le Dr Leclerc et la relation résumée d'un cas très intéressant de gonosepticémie

avec emploi des vaccins de Wright, que notre maître, M. le Professeur Pic a suivi avec M. le Dr Irmann, et qu'il a bien voulu nous autoriser à publier.

OBSERVATION XVI

M. le Docteur Bonnamour.

M. E..., 29 ans, étudiant en pharmacie. Père et un frère rhumatisants. Très bonne santé dans l'enfance. Depuis l'âge de 22 ans, plusieurs blennorragies répétées. De suite après la première, les douleurs articulaires ont commencé; ce furent d'abord des douleurs dans le talon et le tendon d'Achille à gauche, puis dans la cheville du même côté avec un peu de gonflement. Peu à peu les articulations ont été prises les unes après les autres : pied gauche, pied droit, genou gauche, coude gauche, etc., et ont présenté de la raideur et du gonflement. Enfin la mâchoire s'est prise, ainsi que les articulations de la colonne vertébrale. Le malade a pris de l'antipyrine, de l'aspirine, a fait une saison à Aix, sans grande amélioration. Il a vu plusieurs médecins, et finalement il était considéré comme un tuberculeux.

Quand il se présente à nous, le 23 août 1909, dans le service de notre maître le Professeur Pic, il marche avec une canne, le dos légèrement voûté, la colonne vertébrale soudée, le cou raide, se retournant tout d'une pièce; il a de l'ankylose de l'articulation temporo-maxillaire, et ouvre difficilement la bouche. Les deux genoux sont le siège d'une volumineuse hydarthrose et de nombreux craquements; les chevilles sont gonflées et épaissies; les deux coudes sont en partie ankylosés, surtout le droit, et ne peuvent être mis en extension complète. Le poignet droit est également ankylosé et craque. Enfin les mains présentent de l'épaississement de l'articulation métacarpo-phalangienne du pouce, surtout du côté droit, et de quelques articulations phalangiennes. On note en même temps un peu d'amyotrophie des masses musculaires. Chaque matin,

il était obligé de prendre 3 grammes d'aspirine pour pouvoir marcher dans la journée.

L'examen somatique est complètement négatif; en particulier rien au cœur.

On fit un certain nombre de recherches de laboratoire pour confirmer le diagnostic de rhumatisme blennorragique :

1° L'examen d'une goutte urétrale, dont est porteur le malade, révèle la présence de gonocoques évidents, quoique peu abondants.

2° L'ensemencement du sang de la veine du pli du coude reste négatif.

3° La ponction de l'articulation du genou droit permet de retirer sans difficulté 30 cent. cubes de liquide verdâtre, très fibrineux. La centrifugation donne un culot épais, blanc puriforme, dans lequel on constate au microscope quelques globules rouges, et uniquement des polynucléaires très bien conservés; on n'a pas pu y isoler de microbes, ni de gonocoques.

Par contre, la culture de ce liquide articulaire, faite au laboratoire de M. le professeur Arloing, en milieu ascite, sans troubler le liquide, même après 48 heures d'étuve à 38°, a donné un dépôt assez abondant, qui, au microscope, s'est montré composé d'amas de cocci, présentant pour la plupart l'aspect de diplocoques réniformes, c'est-à-dire l'aspect de gonocoques.

4° Ni le sang, ni le liquide articulaire n'ont agglutiné le bacille de Koch, d'après les recherches de M. le professeur Paul Courmont.

5° M. P. Courmont a fait également deux inoculations au cobaye du liquide articulaire; toutes les deux furent ultra-négatives. Le séro-diagnostic bacillaire de l'un des deux cobayes fut également négatif.

Comme traitement, on essaya tout d'abord une série de dix injections intra-veineuses d'électrargol, de même qu'une injection semblable intra-articulaire. Ces injections ont déterminé une légère amélioration des ankyloses : le malade a pu marcher sans canne; ses raideurs articulaires, surtout du poignet, sont moins accusées. Mais les douleurs et le gonflement persistent, et quelque temps après la dixième injection, l'amélioration ne semble pas vouloir se maintenir.

On commence alors, le 15 novembre, le traitement par le vaccin gonococcique de Wright. Je transcris ici l'auto-observation du malade qui a noté presque jour par jour les modifications qu'il ressentait.

15 novembre : 1^{re} piqûre de vaccin : 1 million de gonocoques ; aucune réaction ; pas de température.

19 nov. : 2^e piqûre : 2 millions ; pas de réaction.

Du 20 au 22 nov. : légère amélioration.

22 nov. : 3^e piqûre : 3 millions.

26 nov. 4^e piqûre : 4 millions : amélioration continue.

1^{er} décembre : 5^e piqûre : 5 millions, vraie amélioration, marche mieux, se tient plus droit ; les pas sont plus allongés ; marche comme auparavant en prenant de l'aspirine ; les articulations sont moins douloureuses.

3 décembre : 6^e piqûre . 5 millions ; amélioration continue ; jambes plus fortes, malgré les hydarthroses ; marche relativement facile. Au repos, peut se laisser détendre les jambes, le pied surtout, sans souffrir, chose impossible trois semaines auparavant. Les jambes n'ont plus un poids si lourd à porter (moitié moins).

8 déc. : 7^e piqûre : 5 millions.

10 déc. : 8^e piqûre : 5 millions. Depuis le début des piqûres, les lancées fulgurantes dans les jambes ont presque disparu.

14 déc. : 9^e piqûre : 7 millions $1/2$; la raideur du cou diminue.

16 déc. : 10^e piqûre : 7 millions $1/2$.

21 déc. : 11^e piqûre : 9 millions ; mieux stationnaire.

24 déc. : 12^e piqûre : 11 millions ; mieux progresse.

29 déc. : 13^e piqûre : 15 millions.

31 déc. : 14^e piqûre : 20 millions ; réaction ; réaction du cou et des membres, puis mieux persiste.

3 janv. 1910 : 15^e piqûre : 20 millions.

5 janv. : 16^e piqûre : 20 millions.

7 janv. : 17^e piqûre : 20 millions ; à chaque fois, petite réaction.

Pendant tout ce temps, l'hydarthrose bascule d'un genou à l'autre régulièrement et n'est pas influencée par les piqûres.

15 janv., Action du vaccin continue. Presque plus de goutte le matin. On commence un traitement par la fibrolysine tous les deux jours et les rayons X deux séances par semaine.

Du 15 janvier au 7 février, l'hydarthrose a diminué beaucoup, ainsi que la sensibilité des articulations ; les muscles du cou sont plus souples ; peut marcher pieds nus.

Du 14 février au 15 mars, l'hydarthrose est revenue, mais un peu moins volumineuse ; les rayons X ont semblé sans action.

Du 19 mars au 6 avril 1910 : 6 piqûres de sérum antigonococcique : œdème et urticaire local bien prononcés ; pas de modifications des hydarthroses, pas de réaction générale, action douteuse.

A ce moment, l'amélioration était donc considérable, de 50 o/o, suivant l'expression du malade. Aussi pût-il terminer ses études de pharmacie qu'il avait été obligé d'interrompre, acheter une officine dans son pays et s'y installer. Malheureusement, à quelque temps de là, il fit une chute sur la hanche, à la suite de laquelle il fut obligé de rester deux mois au lit, ses douleurs articulaires se sont réveillées et ses hydarthroses sont revenues aussi volumineuses qu'auparavant.

OBSERVATION XVII

M. le Docteur Bonnamour.

L..., étudiant. En 1907, première blennorragie ; quarante-huit heures après le début, douleurs au réveil, très violentes aux deux épines iliaques postéro-supérieures ; impossibilité de la station debout ; trois semaines de séjour au lit, traitement local de la blennorragie. Guérison totale apparente.

En mars 1908, deuxième blennorragie ; dix jours après le début, douleurs très violentes aux doigts des pieds gauche et droit. Séjour au lit pendant un mois, aspirine, salicylate de méthyle ; malgré cela, hydarthrose très douloureuse du genou gauche, avec douleurs violentes pendant quatre mois, avec menace d'endocardite et état général mauvais ; immobilisation en gouttière, bains de soleil, 8 grammes de salicylate, régime lacto-végétarien ; puis séjour à la campagne, bains résineux, massage ; marche avec des béquilles. Atrophie du quadriceps et talalgie douloureuse. Au bout de deux mois, guérison.

En décembre 1910, troisième blennorragie ; huit jours après le début, hydarthrose du genou gauche non douloureuse. Un mois d'immobilisation et de compression iodée. Guérison.

En mai 1911, nouvelle poussée urétrale, quinze jours plus tard, talalgie double, poussée fluxionnaire aux orteils très douloureuse. Séjour à Aix ; douches, bains de vapeur, massage. Pas de résultat apparent. A la fin du séjour, iritis droite très douloureuse, qui n'est guérie qu'au bout d'un mois et demi. De suite après, poussée fluxionnaire à la tibio-tarsienne gauche avec violentes douleurs, nécessitant un mois de séjour au lit.

Un mois après, en octobre 1911, sans nouvelle blennorragie, hydarthrose non douloureuse du genou. Le rhumatisme, cette fois, semble devenir chronique. On commence alors le traitement par le vaccin gonococcique de Wright. On injecte pour commencer 2 millions $1/2$ de gonocoques ; le soir, la température s'est élevée à $38^{\circ}2$, il y a eu un peu de céphalée et une légère sudation, qui se sont vite dissipées et ne se sont jamais reproduites. Trois jours après, on injecte 5 millions sans provoquer aucune réaction. Puis tous les trois jours, on fait une nouvelle injection en doublant chaque fois la dose de l'injection précédente ; on arrive ainsi à introduire d'un seul coup 50 millions de gonocoques sans aucune réaction. La talalgie a rapidement cédé. Au bout de six semaines, sous l'influence combinée du traitement et de l'immobilisation et d'un peu de compression, l'hydarthrose du genou a disparu ; elle a reparu légèrement après les premiers pas dans la chambre, mais au bout de quinze jours elle a disparu complètement.

Depuis six mois, ce jeune homme a repris ses études qu'il avait été forcé d'interrompre ; il fait environ 3 kilomètres de marche par jour ; il ne prend plus d'aspirine et ne souffre plus de ses articulations. On peut ajouter qu'il a eu deux nouvelles blennorragies qui, cette fois, ne se sont pas accompagnées d'aucune complication articulaire.

OBSERVATION XVIII

Service de M. le docteur Leclerc.

R. P., 19 ans, garçon épicier. — Rhumatisme blennorragique.

Entre le 8 novembre 1912, pour douleurs rhumatismales localisées à l'épaule gauche et aux articulations métatarsophalangiennes des deux pieds.

Blennorragie en juillet ; début 10 jours après la contamination, écoulement peu abondant, douleur à la miction. Dès le début, le malade prend quotidiennement 6 capsules de santal pendant 10 jours. L'écoulement devient progressivement moins intense. Au début du mois d'août, apparition de douleurs dans les articulations des deux pieds. Le malade prend 3 grammes d'aspirine par jour pendant deux mois. Les douleurs n'ayant pas diminué et une scapulalgie intense étant survenue, rendant tout travail impossible, le malade se fait hospitaliser. Le salicylate, l'aspirine, les bains sulfureux ne donnant aucun résultat, on décide de recourir à la vaccinothérapie. A ce moment, les articulations métatarsophalangiennes des deux pieds sont douloureuses spontanément et à la pression, il en est de même pour les astragalo-calcaneéennes ; gonflement léger du dos du pied, pas de changement dans la coloration des téguments, pas d'empâtement, mouvements douloureux. En même temps, douleur au niveau de l'articulation droite. La température oscille de 37 à 37°8.

A partir du 20 novembre on fait successivement, à 3 jours d'intervalle, 6 injections de vaccin de Hallion et Carrion, aux doses de 25, 25, 25, 50 et 75 millions de gonocoques. A ce moment, le traitement ne paraissant donner aucun résultat favorable et le malade ayant contracté une amygdalite avec fièvre à 40°, on cesse les inoculations. Les injections n'ont donné lieu à aucune réaction.

OBSERVATION XIX

Service de M. le docteur Leclerc.

G. M., 39 ans.

Entré le 22 septembre 1913. Première blennorragie en 1905,

durée 6 mois, disparaît tardivement à la suite de lavages au permanganate. Au moment où il en était encore porteur a été atteint d'entorse du pied droit ayant nécessité un séjour assez long à l'hôpital.

L'affection s'étant accompagnée de douleurs persistantes pendant environ deux mois, il se peut qu'il y ait eu déjà à ce moment une atteinte de rhumatisme gonococcique.

Nouvelle blennorragie au début du mois d'août 1913 ; depuis, écoulement léger, surtout accentué le matin. — Gonocoques.

Quelques jours après l'apparition de l'urétrite, le malade a commencé à souffrir au niveau du talon gauche, de l'épaule droite et des articulations des quatrième et cinquième doigts de la main gauche.

La talalgie s'est progressivement accentuée, prenant un caractère nocturne, la marche devenant impossible, l'articulation tibiotarsienne douloureuse.

À l'entrée, le malade présente tous ces symptômes, enflure au niveau de la tibiotarsienne atteinte, empâtement léger du dos du pied, douleurs assez vives à la pression, l'articulation du genou gauche est douloureuse et légèrement gonflée. La température oscille de 37 à 38°5.

Le 1^{er} et le 7 octobre, on pratique deux injections de 10 cent. cubes chacune de sérum antiméningococcique ; contrairement aux résultats habituellement obtenus, les phénomènes douloureux ne sont pas influencés.

On s'adresse alors au Stock-vaccins de Hallion et Carrion.

Du 22 octobre au 19 novembre, on a pratiqué successivement huit inoculations à 3 et 4 jours d'intervalle et à doses croissantes (5, 10, 20, 50, 100, 100, 100, 150 millions de gonocoques). On a noté les résultats suivants :

L'action sur les phénomènes inflammatoires a été lente, après la cinquième injection il ne restait plus trace des phénomènes objectifs.

La température est revenue à la normalité après la quatrième injection et s'y est maintenue depuis.

L'action sur la douleur a été tardive ; après la troisième injection, les articulations atteintes n'étaient plus douloureuses à la pression ou spontanément, mais la talalgie a persisté.

Réapparition de douleurs articulaires toutes les deux injections à la fin du traitement, ce qui est dû probablement à ce que les intervalles entre les injections étaient trop courts. Les inoculations n'ont été suivies d'aucune réaction locale ou générale ; une fois, le malade a ressenti pendant quelques heures une crampe douloureuse au niveau de la cuisse.

Les injections ont été pratiquées sous la peau de la face externe de la cuisse.

Dans cette forme, surtout arthralgique, la vaccinothérapie n'a donc amené qu'une amélioration. A la sortie, le malade présentait encore un peu de talalgie et boitait légèrement (25 novembre).

OBSERVATION XX

Service de M. le professeur Pic.

M. M., 25 ans, monteur.

Entre à l'hôpital le 25 mars 1913. Accidents rhumatismaux dès l'âge de 12 ans. A 15 ans, urétrite gonococcique passée à la chronicité. A 19 ans, syphilis.

Chancre de la lèvre. Apparition d'arthralgies considérées comme syphilitiques. Le traitement mercuriel est suspendu à cause d'une albumine très forte. Tertiarisme précoce. Perforation du voile du palais. Trois injections de 606.

Depuis douze jours, le malade présente des arthralgies récidivantes à prédominance nocturne ; douleurs rhumatismales polyarticulaires au niveau de la temporo-maxillaire gauche, des articulations du quatrième doigt de la main gauche, des deux épaules, des deux genoux et de la tibiotarsienne droite.

L'écoulement urétral séreux, peu abondant, ne renferme pas à ce moment de gonocoques.

Les articulations ne sont ni rouges, ni tuméfiées. Les articulations des genoux et de la tibiotarsienne droite sont légèrement enflées et plus douloureuses que les autres à la pression.

Les douleurs persistent malgré l'administration de 6 grammes par jour de salicylate de soude et d'enveloppements au

salicylate de méthyle. Les urines sont troubles, sans albumine. La température oscille de 37°3 à 38°.

Le 28 mars, on pratique une injection de vaccin à la dose de 10 millions de gonocoques. Examen de l'écoulement urétral toujours négatif.

Le 31 mars, pas d'amélioration. Les douleurs persistant, on donne au malade 1 gr. 50 d'aspirine qui produit une sédation pendant quelques heures. Nouvelle injection de 25 millions.

Le 1^{er} avril, nombreux gonocoques à l'examen de l'écoulement. Diminution légère des douleurs articulaires.

On fait, à des intervalles de trois à quatre jours, 6 autres injections de vaccin aux doses de 30, 50, 75, 100 millions.

Ce traitement a une action analgésiante très nette. Les articulations cessent d'être douloureuses.

Le 15 avril, le malade demande même à faire quelques pas dans la salle. Dans l'examen, on ne retrouve plus que quelques rares gonocoques.

Le 16, septième inoculation de 100 millions.

Le lendemain, on observe une forte réaction locale au niveau des articulations scapulo-humérale et temporo maxillaire gauches. Pas d'élévation de température. Avec cette réaction coïncide l'apparition d'une plaque muqueuse labiale indiquant une poussée syphilitique. La réaction douloureuse est de courte durée, il n'en reste plus trace 24 heures après. Le malade va suffisamment bien pour demander sa sortie qui lui est accordée.

OBSERVATION XXI

M. le professeur Pic et M. le docteur Irrmann.

X..., 28 ans.

Pas d'antécédents à signaler.

Blennorrhagie contractée en janvier 1913.

Le 10 février. Écoulement moyennement abondant. Gonocoques.

Douleurs dans le pied gauche rendant la marche impossible.

Empâtement au niveau de la tibiotarsienne.

Le 16 février. La température monte brusquement à 39°; elle décrira, par la suite, une courbe à grandes oscillations atteignant 40°8.

Fluxion du poignet gauche et des articulations des doigts de la main.

Le 18. Fluxion du poignet droit et des gaines dorsales.

OEdème prononcé du dos de la main. Les manifestations sont très douloureuses.

Le 19. L'écoulement urétral, qui avait continué sans variation quantitative, cesse brusquement; il ne reparaitra plus.

Le 20. Accès de petits frissons, suivis de sueurs modérées; ces phénomènes se renouvellent le lendemain et le surlendemain.

Rien à signaler aux divers appareils.

Le 23. Scapulalgie droite. Vertiges. Dans l'après-midi, grand frisson qui a duré 20 minutes et a été suivi de sueurs abondantes. — Cœur normal.

Le 26. Apparition d'un souffle cardiaque systolique intense, se propageant dans l'aisselle et s'étendant en arrière dans toute l'étendue du thorax, même à distance. — Pouls : 116; respiration : 32.

Le soir, douleur violente dans le mollet et le pied droits. On ne sent plus battre le pouls à la pédieuse, à la tibiale et à la crurale dans le triangle. Perte de la sensibilité totale depuis le pied à la racine de la cuisse, pas de trouble de la motricité. Battements cardiaques tumultueux; le souffle a un timbre très rude.

Le 27. — L'éréthisme cardiaque a diminué, le souffle est moins râpeux, les douleurs dans le membre inférieur droit ont cessé; le pied est chaud, la coloration normale, la sensibilité est obtuse. Pas de pouls.

A dater de ce jour, les frissons cessent, les sueurs continuent et se renouvellent jour et nuit, plus ou moins abondantes jusqu'à l'avant-veille de la mort.

Le 1^{er} mars. La sensibilité est revenue dans tout le membre inférieur, sauf à la région antéro-externe de la cuisse, insensible aux piqûres depuis le genou jusqu'à l'arcade.

Absence complète de pouls, définitive. Le malade accuse

des douleurs précordiales, il est très abattu, son facies est terreux, il a du sub-ictère conjonctival, un peu d'albumine dans les urines, sans trace de pigments biliaires.

Le 4. Plus d'albumine : léger disque acajou avec l'acide azotique.

Le malade a de l'amblyopie intermittente pendant 48 heures.

Le 5. Injection de 5 millions de gonocoques (vaccin de Wright).

Le 6. L'épaule droite n'est plus douloureuse, la main droite l'est moins ; on peut imprimer des mouvements au poignet et l'on sent des craquements.

Le 7. Toutes les articulations ont désenflé. Le malade ne souffre plus, il remue facilement les mains. Injection de 10 millions de gonocoques.

Les deux injections, faites à deux jours d'intervalle, ne semblent pas avoir déterminé de réaction, peut-être une élévation thermique faible le lendemain de chacune d'elles.

Après la deuxième injection, les localisations articulaires et péri-articulaires ont complètement disparu.

A part quelques lancées fugaces dans l'aîne droite et dans la cuisse gauche, le malade ne se plaint plus de ses membres.

Aucun changement du côté du cœur. Disparition du sub-ictère, le teint est moins blafard, cependant le malade s'anémie de plus en plus et s'amaigrit rapidement.

Le 10. Le malade a des élancements douloureux au-dessous des fausses côtes gauches et à l'épigastre.

La main perçoit un frémissement précordial, l'impulsion de la pointe est diminuée, la respiration est difficile : rien aux poumons. Le souffle cardiaque est plus rude.

Le 13. Injection de 15 millions de gonocoques,

Le 14. Nuit très agitée. Oppression. Délire. Cœur accéléré, mais régulier. — Le deuxième bruit est voilé et le souffle de la pointe à peine perceptible.

Les veines du cou sont très apparentes et animées de battements. Oligurie. Aphasie temporaire. Etat syn-copal.

Le 15. — La dyspnée augmente. Le malade, très angoissé, ne peut rester dans le décubitus ; il demeure assis dans son lit.

On ne peut percuter la région du cœur. L'examen est pénible. Le souffle est très doux.

Au poumon droit, en dedans de la pointe, foyers de râles sous-crépitaux fins. Accès de toux, sans expectoration.

Le 16. Le foyer pulmonaire n'existe plus. — La percussion, les vibrations sont normales. — Le souffle réapparaît avec ses caractères de rudesse et d'intensité qu'il conservera avec quelques variations dans son timbre jusqu'à la fin.

Le 19. Faux pas cardiaques.

Pouls petit, irrégulier.

Le 21. Œdème du pied droit.

Le 22. Œdème du pied et de la jambe gauches.

Le 23. Recrudescence de la dyspnée.

Accès de suffocation.

Pluie de râles fins dans toute l'étendue du poumon gauche, en avant et en arrière.

A droite, la respiration s'entend bien et il n'y a pas de râles.

Le 25. L'œdème, à gauche, remonte jusqu'à la racine de la cuisse.

Dans la nuit, refroidissement des extrémités.

Le 26. Cyanose. — Mort.

Nous voyons par ces observations que les vaccins de Wright ont une très réelle influence sur le rhumatisme blennorragique.

L'observation XVI porte sur un cas de rhumatisme généralisé avec spondylose. Elle nous apporte un bel exemple de ce qu'est l'infection gonococcique généralisée à point de départ urétral ; les cultures du liquide articulaire ayant révélé la présence du gonocoque. Elle nous montre] aussi ce que doit être un diagnostic bien fait dans les cas de ce genre. Les injections ont été nombreuses, mais les doses

étaient probablement un peu faibles; on n'a pas dépassé, en effet, le chiffre de 20 millions de gonocoques par inoculation; c'est ce qui expliquerait que, malgré les bons résultats obtenus, la guérison complète de l'affection ne se soit pas produite. On a constaté cependant une amélioration suffisamment considérable pour permettre au malade de reprendre le cours de ses études en pharmacie, suspendues depuis un an, et d'aller ensuite s'établir dans son pays. Le vaccin a produit là ce que n'avait pu faire ni l'aspirine, ni une saison à Aix, ni l'électrargol (Bonna-mour).

L'observation XVII nous montre un malade qui présentait une arthrite à forme hydarthrosique récidivante du genou gauche, accompagnée d'autres manifestations d'origine gonococcique, en particulier de talalgie double accentuée, il a été complètement guéri à la suite d'une série d'injections faites à doses variant de 2 millions $1/2$ à 50 millions de gonocoques.

Nous avons eu à enregistrer un insuccès dans l'observation XVIII, le malade avait une forme arthralgique polyarticulaire. Le traitement qui, il est vrai, ne fut pas longtemps continué, mais comporta des inoculations à doses assez fortes (de 25 à 75 millions de gonocoques), n'eut aucune influence sur la maladie.

Dans l'observation XIX, les vaccins de Wright ne nous ont donné qu'un succès partiel. L'amélioration a été assez nette, mais bien que l'on soit arrivé à injecter des doses de 100 à 150 millions de gonoco-

ques sans provoquer aucune réaction, il persistait encore une talalgie assez accentuée après la huitième inoculation.

Dans l'observation XIX, la douleur avait résisté à deux injections de sérum antiméningococcique dont l'action analgésiante est d'ordinaire remarquable et rapide.

On ne peut cependant admettre que le vaccin de Wright n'agisse pas dans les formes très douloureuses, car le résultat a été très bon dans le cas du malade de l'observation XX, qui ne présentait guère que des phénomènes subjectifs (arthralgies).

L'infection sanguine gonococcique à caractère grave est peu fréquente, on n'en relève que quelques cas traités par les vaccins. Les plus connus sont ceux de Dieulafoy, d'Eyre et Stewart, de Chevrel, qui ont obtenu dans quatre cas une grande amélioration.

Les cas d'Irons sont moins démonstratifs.

Chez le malade dont nous rapportons l'observation (XXI), la vaccinothérapie n'a été appliquée que tardivement, mais son action sur les phénomènes inflammatoires a été rapide et des plus nettes.

Si l'état du malade n'avait pas été désespéré, il est permis de croire que le vaccin aurait amené la guérison de la gonococcémie.

Réactions vaccinales.

L'injection de vaccin est généralement suivie de

diverses réactions, elles ne présentent pas le plus souvent de gravité, elles sont de peu de durée et ne créent pas de contre-indication à la méthode.

On décrit en dehors de la réaction humorale se traduisant par une baisse de l'index opsonique, trois sortes de réactions :

1° *Réaction locale*. — L'injection sous-cutanée est en général peu douloureuse. Après quelques heures, la région piquée présente parfois un aspect érythémateux, il existe une tuméfaction plus ou moins marquée (Jarvis). La rougeur et le gonflement de la peau disparaissent après quelques jours ;

2° *Réaction en foyer*. — Nous avons déjà mentionné ci-dessus cette aggravation de l'état local. Il y a exagération des symptômes au niveau des organes lésés ;

3° *Réaction générale*. — Elle peut être très accentuée quand la dose de vaccin est trop forte et s'accompagner de fièvre élevée et de troubles graves. Le plus souvent les effets généraux, quand ils existent, se réduisent à un peu de malaise avec légère élévation de température, ils ne persistent pas d'ordinaire plus de 24 heures.

Toutes ces réactions ayant été considérées comme se produisant de façon spécifique chez les malades atteints de blennorragie, on a voulu les utiliser pour le diagnostic. Dujol (thèse de Lyon 1913), admet que le vaccino-diagnostic peut, dans certains cas, fournir d'utiles renseignements, mais que l'on n'est pas encore, dans l'état actuel de l'expérimentation, suffisamment fixé sur sa valeur.

On a, de façon générale, beaucoup exagéré l'importance des phénomènes post-vaccinaux. Même en employant l'artigon de Bruck, qui passe pour donner les réactions les plus fortes, la vaccination antigonococcique, même à doses élevées, ne présente aucun danger.

Personnellement, nous n'avons jamais constaté, en dehors de faibles variations thermiques, de réaction importante chez nos malades.

Nous ne sommes donc pas de l'avis des auteurs qui rejettent *à priori* l'emploi des vaccins de Wright sous prétexte qu'ils provoquent des réactions nocives pour l'organisme. L'emploi des vaccins de Wright est très répandu à l'étranger et en général tous les auteurs qui l'ont appliqué admettent que les réactions faibles et bénignes sont la règle, les réactions fortes et dangereuses l'exception.

Les stok-vaccins dont nous nous sommes servis, proviennent de la Maison CARRION, 54, faubourg Saint-Honoré, à Paris. On en trouve également à l'étranger, dans les maisons suivantes :

Parke Davis and Co, 50, Beakstreet London W. (Représ. à Paris : *Scott et Cie*, rue du Mont-Thabor, 38).

Borrough, Welcome and Co, Snow Hill Buildings, London.

Merk, Chemische Fabrik, Darmstadt, Allemagne.

Schering, Chem. Fabrik, Berlin, n° 39 ;

Müllerstrasse, 170-171.

Institut Vaccinal et Sérothérapique Suisse, à Berne.

CHAPITRE VI

Les nouveaux vaccins. Vaccins sensibilisés de Besredka. Vaccins de Nicolle.

I. — Vaccins sensibilisés.

L'abolition de la toxicité des vaccins a toujours été la grande préoccupation des expérimentateurs. La tentative la plus intéressante et la plus féconde en applications thérapeutiques est celle de Besredka. Sa méthode réside dans la « sensibilisation des vaccins » et dérive du principe des vaccins-sérums.

On avait, en effet, pensé tout d'abord que la combinaison des vaccins et des sérums (virus ou vaccin-sérum) devait présenter des avantages, on croyait pouvoir allier, en mélangeant ces deux substances, leurs propriétés immunisantes. Les sérums donnent une immunité rapide mais passagère ; les vaccins donnent une immunité solide, mais tardive.

On espérait donc que le produit mixte participerait des avantages des deux méthodes et de plus ne provoquerait pas les réactions observées à la suite de l'emploi des seuls vaccins.

On n'obtint pas cependant les résultats attendus.

On s'aperçut vite, nous dit Besredka, qu'en procédant ainsi on retombait dans le cas de l'immunité sérique passive, c'est-à-dire peu durable. L'expérience a montré, en effet, que « si les mélanges de microbes tués et de sérum offrent l'avantage d'être inoffensifs et d'exercer une action aussi rapide que les sérums, ils partagent en revanche, avec ces derniers, aussi leur défaut ; c'est que l'immunité que confèrent ces mélanges est de si courte durée que jamais ils ne pourront compter parmi les moyens à recommander dans la pratique ». Besredka ne retint de cette théorie que l'heureuse action du mélange sur la nocivité des vaccins, ceci le conduisit à sa conception des « Vaccins sensibilisés ».

Ehrlich et Morgenroth avaient remarqué que toute cellule et en particulier tout microbe, mis au contact de l'anticorps correspondant, fixe ce dernier et cela à l'exclusion de toute autre substance contenue dans le sérum.

Besredka observa que cette fixation de l'anticorps par le microbe est stable ; elle n'est pas détruite par des lavages successifs à l'eau physiologique, ce qui permet de débarrasser ces bactéries de toutes traces de sérum, ce sont ces microbes « qui ont attiré vers eux l'anticorps du sérum, qui sont imprégnés, teints pour ainsi dire, de ce que l'on appelle fixateur ou

sensibilisatrice spécifique », qui constituent les vaccins sensibilisés.

L'endotoxine des microbes étant neutralisée par la sensibilisatrice fixée par eux, les vaccins deviennent atoxiques.

D'autre part, « le fait de s'être incorporé la sensibilisatrice favorise notablement la phagocytose des microbes en question ; les tissus se trouvent ainsi rapidement débarrassés des éléments étrangers, des microbes sensibilisés en l'espèce, et c'est pourquoi on n'observe jamais au niveau de l'injection des vaccins sensibilisés, aucun trouble local »... Pour Besredka l'immunité conférée par les vaccins sensibilisés apparaît très vite, elle serait au moins aussi durable que celle qui est consécutive à l'injection de vaccins ordinaires, c'est-à-dire de bacilles chauffés. La méthode de Besredka a donné de très beaux succès, au cours du traitement d'un grand nombre de maladies infectieuses et en particulier de la blennorragie et de ses complications. Ne l'ayant jamais mise en pratique personnellement, nous nous bornerons à résumer les résultats obtenus par les auteurs français et surtout ceux de M. Louis Cruveilhier, de l'Institut Pasteur, et M. le Médecin Major Dopter, du Val-de-Grâce.

Après s'être assuré expérimentalement de l'innocuité des vaccins sensibilisés. M. Cruveilhier s'est décidé à les appliquer chez l'homme.

Il a recours au sérum de chèvre, immunisée par voie veineuse, par le procédé des injections subintrantes de Besredka. Il n'emprunte pas les gono-

coques au malade lui-même, mais utilise les cultures souches de l'Institut Pasteur.

Il est nécessaire, ainsi que l'ont établi Metchnikoff et Besredka à propos de la vaccination antityphique, d'injecter le vaccin vivant. « Seuls les vaccins sensibilisés vivants permettent d'obtenir une action efficace dans l'emploi de la vaccination antigonococcique ».

Cruveilhier pratique constamment les injections dans le tissu cellulaire sous-cutané et les répète, suivant les cas, de 3 à 7 fois, avec des intervalles variant de deux à cinq jours entre chaque injection. Les résultats obtenus par l'auteur ont fait l'objet, en 1913, d'une série de communications à la Société de Biologie, certaines observations très intéressantes d'orchite et de rhumatisme ont été rapportées dans la récente thèse de F. Malleterre.

Dans l'orchite, l'influence analgésique a été très nette et très rapide, la douleur spontanée et l'insomnie disparaissent après la première injection, cette sédation rendant la station debout et la marche possibles, dès le lendemain.

Les phénomènes locaux inflammatoires sont également heureusement influencés dès le début, il en est de même des symptômes généraux. La douleur provoquée disparaît la dernière. Il persiste pendant assez longtemps un noyau indolore occupant la queue de l'épididyme, chaque malade a reçu de 2 à 3 injections. Pas de rechute. Le vaccin agit également très bien dans les *complications utéro-annexielles*, même passées à la chronicité. Cruveilhier rapporte deux

observations très démonstratives de métrite et de salpingite ordinairement très rebelles, guéries après 2 et 4 inoculations.

Dans le *rhumatisme blennorragique à forme arthralgique*, le vaccin est particulièrement efficace, en raison de ses propriétés analgésiques. Alors que nous avons personnellement constaté le peu d'efficacité du vaccin de Wright dans ces cas, nous sommes frappés de voir un malade, traité par le vaccin sensibilisé, guéri en quelques jours d'une forme très douloureuse après quatre inoculations seulement. Cette rapidité d'action se rapproche de celle du sérum antiméningococcique. Certaines observations portant sur des formes hydarthrosiques ont montré une résorption très précoce de l'épanchement. Le vaccin réussit également bien dans la forme arthritique aiguë et paraît donner d'assez bons résultats dans le rhumatisme chronique. Dans les *urétrites*, la sécrétion purulente se modifie assez tardivement, d'ordinaire à la fin de la seconde semaine. Si l'écoulement persiste, on ne constate plus alors de gonocoques.

Contrairement aux idées théoriques de Besredka, les inoculations vaccinales sont suivies de certaines réactions. Presque constamment, de quatre à six heures après la piqûre, les malades accusent un malaise général et une réaction fébrile accompagnée de frissons en rapport avec l'importance de la dose injectée et le tempérament de l'individu (Cruveilhier).

On observe le plus souvent au niveau de la piqûre,

le lendemain de l'injection, une plaque d'érythème diffus accompagné d'une douleur sourde, pouvant dans certains cas revêtir une assez grande acuité, la durée de ces phénomènes ne dépasse pas quarante-huit heures

M. W. Broughton-Alcock avait, dès le mois de mai 1912, appliqué les injections de vaccins sensibilisés à des malades atteints de blennorragie simple et compliquée. Il n'a guère enregistré que des échecs dans les urétrites ; au contraire, il a obtenu de bons résultats dans les orchio-épididymites et les arthrites ou périarthrites gonococciques. Il signale des guérisons d'arthrites après trois injections seulement. Il fait mention de réactions générales assez violentes (fièvre, céphalée, courbature) et de réactions locales très bénignes.

Cet auteur employait des doses croissantes de vaccin.

Le 24 octobre 1913, Dopter et Pauron ont communiqué à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, les résultats obtenus dans plusieurs cas de rhumatisme blennorragique, ils ont observé deux fois la guérison complète et dans un cas, une grande amélioration. Ils concluent que : « à tous égards, la vaccinothérapie antigonococcique par le vaccin sensibilisé constitue un progrès immense dans la thérapeutique des complications de la blennorragie. Cette médication n'a d'autre inconvénient que celui de provoquer une réaction locale et générale habituellement minime, dont la durée n'excède pas trente-six heures » .

M. Netter a enfin observé récemment la guérison de complications articulaires chez une fillette présentant une vulvovaginite intense, cette dernière n'a pas été influencée. M. Cruveilhier essaye actuellement des vaccins sensibilisés autogènes.

M. Netter conclut en disant que les vaccins sensibilisés comme les autres modes de vaccinothérapie, sont bien plus efficaces contre les arthrites, les manifestations générales, les orchites, que dans les urétrites et les vulvovaginites.

II. — Le vaccin antigonococcique de Nicolle.

Le 10 octobre 1913, MM. Ch. Nicolle et L. Blaisot, de l'Institut Pasteur de Tunis, ont fait à l'Association d'Urologie une communication sur un nouveau vaccin antigonococcique et son application au traitement de la blennorragie et de ses complications. Ils insistent tout d'abord sur la toxicité des vaccins employés jusqu'à ce jour et les réactions locales et générales qu'ils provoquent, et posent le principe « qu'il n'y a de vaccinothérapie possible qu'avec un vaccin atoxique ». Ils admettent que si les vaccins sensibilisés de Besredka se rapprochent du but, il n'a pas encore été atteint jusqu'à présent. Ils ont pu réussir « à supprimer totalement la toxicité du vaccin anti-gonococcique par la culture des gonocoques sur un milieu spécial, et à obtenir la conservation indéfinie du microbe dans toutes ses propriétés,

sauf sa toxicité et sa vie, par l'emploi d'une solution particulière ». Leur vaccin est donc « atoxique », il est de plus « stable ». Conservé à l'abri de la chaleur et de la lumière pendant deux mois, il conserve l'intégralité et la constance de son action. L'emploi du vaccin se fait de la façon suivante :

Deux ampoules scellées sont mises à la disposition du médecin : l'une contient le vaccin, l'autre de l'eau physiologique stérile à 8 o/oo. On commence par agiter très fortement l'ampoule vaccinale, de façon à rendre son contenu bien homogène. Ensuite, avec une seringue de deux centimètres cubes, graduée par demi-centimètres cubes, stérilisée au préalable et munie de son aiguille, on aspire dans l'ampoule vaccinale un demi-centimètre cube de vaccin, puis on complète jusqu'à deux centimètres cubes en aspirant un centimètre cube $1/2$ d'eau physiologique. La seringue étant ainsi chargée, on pratique l'inoculation. La dose à employer est toujours la même, elle correspond à trois milliards de microbes. L'inoculation se fait dans les muscles de la fesse. La voie sous-cutanée est à déconseiller. Dans les cas aigus, on pratique les inoculations tous les jours ou tous les deux jours, dans les cas chroniques tous les deux à quatre jours.

Nous rapporterons les seules observations connues jusqu'à ce jour. Elles sont dues au docteur Remlinger, directeur de l'Institut Pasteur de Tanger. M. le docteur A. Augagneur, qui a appliqué la méthode à Lyon, a bien voulu nous en communiquer d'inédites et nous permettre de les publier. Nous

mentionnerons enfin les résultats que nous avons obtenus personnellement avec le vaccin que M. Nicolle nous a fait l'honneur de mettre à notre disposition.

De façon générale, quatre à six inoculations sont nécessaires.

Nous envisagerons successivement le traitement des urétrites et des diverses complications de la blennorrhagie.

Urétrites.

Observations de REMLINGER :

M. S. Blennorrhagie aiguë datant de 15 jours.

Une inoculation tous les deux jours, guérison à la septième.

M. G. Blennorrhagie de 3 mois et demi.

Une inoculation tous les deux jours. Après la troisième, absence de gonocoques.

M. R. Blennorrhagie de deux mois et demi.

Même traitement, guérison à la septième inoculation.

M. L. Blennorrhagie de 12 mois.

Une inoculation tous les 3 jours, guérison à la huitième.

M. L. Blennorrhagie de 3 ans.

Une inoculation tous les 3 jours, guérison à la septième

M. R. Z. Blennorrhagie de 15 jours.

Une inoculation tous les 2 jours, guérison à la septième.

M. J. G. Blennorrhagie de 1 mois.

Une inoculation tous les 2 jours, guérison à la quatrième.

M. M. B. Blennorrhagie depuis 3 ans.

Une inoculation tous les 3 jours, guérison à la troisième.

OBSERVATION XXII

Docteur A. Augagneur.

X. L., étudiant en médecine.

Première blennorrhagie il y a 5 ans. Blennorrhagie chronique, le malade a présenté depuis cinq poussées aiguës, réinfections probables. La dernière poussée aiguë a débuté fin octobre. Manifestations et mictions très douloureuses, érections fréquentes, très pénibles, phénomènes de cystite, douleurs abdominales et périnéales. Au 6^e jour, alors que tous les symptômes sont au maximum, on pratique une inoculation de Nicolle (le 3 novembre). L'inoculation est renouvelée le 5, le 7, le 11 et le 13 novembre, soit au total cinq injections.

On a constaté la suppression absolue des phénomènes douloureux et de l'écoulement après la troisième inoculation. L'examen bactériologique, pratiqué le 6 novembre, ne montrait plus que quelques rares gonocoques, alors qu'avant le traitement ils étaient très abondants. Depuis la guérison absolue a persisté, malgré plusieurs excès commis par le malade.

OBSERVATION XXIII

Personnelle.

P..., industriel, 32 ans.

Blennorrhagie datant de 4 ans. Poussées aiguës de temps à autre.

Depuis un an, une goutte séro-purulente au réveil, gonocoques abondants, nombreuses bactéries associées.

Six inoculations de vaccin de Nicolle, les trois premières à deux jours, les trois autres à trois jours d'intervalle.

Aucun résultat.

OBSERVATION XXIV

Service de M. le Médecin Principal Toubert

Hôpital-Militaire Desgenettes.

X..., lieutenant.

Blennorrhagie en avril 1912, passée à la chronicité malgré traitement.

Le 20 août dernier, à la suite de fatigues, l'écoulement devient plus abondant. Mictions douloureuses.

Orchi-épididymite aiguë le 10 septembre, guérie en quelques jours, sans laisser aucune induration épидидymaire.

On traite la blennorrhagie par des lavages au permanganate, puis des instillations au Protargol, aucun résultat après deux mois. Le malade présentant un rétrécissement, on lui fait de la dilatation, encore en cours actuellement.

Le 22 novembre, une inoculation de vaccin de Nicolle.

Le 26 novembre, deuxième inoculation.

Le 30 novembre, troisième inoculation.

Elles ne donnent lieu à aucune réaction, sauf une légère douleur de peu de durée au niveau de la piqûre.

L'écoulement s'est dès le début fluidifié, d'abord un peu plus abondant il a ensuite diminué quantitativement. Alors qu'au début on trouvait de nombreux gonocoques, les deux derniers examens bactériologiques pratiqués le 29 août et le 1^{er} septembre ont été négatifs. Il ne persiste plus qu'une légère goutte séreuse au réveil. Le malade est encore en cours de traitement.

OBSERVATION XXV

Service de M. le Médecin Principal Toubert.

R..., maréchal-des-logis d'artillerie. Entré le 15 novembre 1913.

Blennorrhagie en 1912. Depuis urétrite chronique avec une poussée aiguë de longue durée (6 mois) en octobre 1912.

Tous les matins plusieurs gouttes de pus. Ganglions inguinaux roulant sous le doigt.

Le 20 novembre, première inoculation de vaccin de Nicolle.

Le 24 novembre, deuxième inoculation.

Le 25 novembre, troisième inoculation.

Chaque inoculation est suivie d'une réaction thermique transitoire (la température s'est élevée chaque fois pendant quelques heures de 36°8 à 37°4).

Le lendemain de la première injection, on constate la disparition des ganglions.

L'écoulement devient au début plus abondant et séreux, puis diminue progressivement jusqu'à ce jour, où on ne constate plus qu'un suintement inappréciable.

Le 27 novembre, examen bactériologique négatif.

Le malade est encore en cours de traitement.

D'une façon générale, au cours des traitements vaccinothérapiques, si l'on fait des examens bactériologiques fréquents, on constate successivement :

1° Le groupement des gonocoques en amas, avec augmentation apparente du nombre des éléments ;

2° La modification morphologique des éléments : amas de cocci simples avec quelques diplocoques encore nets à la périphérie ;

3° La disparition complète des diplocoques, la

réduction de volume et la bactériolyse progressive des cocci simples.

Ces aspects sont analogues à ceux que présente une culture de gonocoques au fur et à mesure de son vieillissement.

Nous renvoyons également aux observations de complications que nous publions et où on trouvera mentionnée l'action sur l'écoulement.

Orchi-épididymites. Cystites. Prostatites.

Observation de Remlinger.

M. X..., Orchite suraiguë datant de 8 jours.

16 juillet. Première inoculation de vaccin, les douleurs disparaissent le soir même, nuit excellente.

18 juillet. Seconde inoculation. Le testicule a diminué de volume.

20 juillet. Troisième inoculation. Le jeune homme reprend son métier, très pénible, d'électricien.

Trois inoculations sont encore pratiquées pour consolider la guérison, jamais de réaction locale ou générale.

Dans une autre observation, Remlinger a observé la cessation de la douleur et de la fièvre (39°) dans un cas grave, trois heures après la première inoculation de vaccin.

OBSERVATION XXVI

Personnelle.

V. L..., 23 ans, étudiant en droit.

Blennorrhagie chronique datant de 2 ans. Le 6 novembre

ressent brusquement une violente douleur abdominale, nuit agitée. Le lendemain, bourse gauche est rouge, tendue, très douloureuse. Température de 38°. Nous faisons le soir même une inoculation de vaccin de Nicolle. Les douleurs se sont calmées très rapidement, le malade a pu dormir une partie de la nuit, le lendemain l'état local est très amélioré, tuméfaction occupant surtout l'épididyme. Température : 37°3. Etat local stationnaire. Le 9 novembre, deuxième inoculation. Le 10 novembre, tous les symptômes ont disparu sauf une légère induration au pôle supérieur de l'épididyme, les mictions sont légèrement douloureuses, l'écoulement, réduit auparavant à une goutte purulente le matin, augmente légèrement et devient séreux. Gonocoques peu abondants. Nouvelles inoculations le 11, le 14 et le 17, soit cinq au total. La miction est redevenue normale, l'écoulement a complètement disparu. Après la cinquième inoculation, l'induration épididymaire est résorbée. Guérison absolue. Le malade n'a présenté aucune réaction. Piqûres assez douloureuses.

OBSERVATION XXVII.

(Service de M. le Médecin Principal Toubert).

L. G..., 22 ans, 99° infanterie.

Pas d'antécédents à signaler.

Blennorragie datant du 20 octobre. Ecoulement très faible. Mictions douloureuses. Erections nocturnes pénibles.

Le 7 novembre, douleurs abdominales très fortes. La miction est suivie de l'émission d'une petite quantité de sang. Urines troubles, brunnâtres. Pollakiurie accentuée.

(Mictions toutes les 15 à 20 minutes), oligurie.

Le malade entre à l'hôpital le 11 novembre. Douleurs lombaires au niveau du rein gauche. Insomnie. Le malade urine environ toutes les dix minutes. Urines rouges, foncées, dépôt purulent abondant. Mauvais état général. Le malade est traité par le salicylate de soude puis par l'urotropine.

20 novembre. Amélioration très légère, le malade urine encore 6 ou 7 fois par heure, urines toujours très troubles et

sanglantes. On pratique une injection de vaccin de Nicolle. Dans la nuit qui suit, le malade n'urine plus que toutes les demi-heures.

21 novembre. Le malade se sent très amélioré, il n'urine plus que toutes les heures. Urines de teinte jaune ambrée. Dépôt blanchâtre abondant.

22 novembre. Douleurs dans la région costoiliaque gauche, température, 38° le matin, 39° le soir. Deuxième inoculation. Le malade n'urine plus que toutes les trois ou quatre heures. Urines beaucoup plus claires, ne présentant plus trace de sang.

23 novembre. Etat général bien meilleur. Le malade n'urine plus que trois fois dans toute la journée, il a dormi toute la nuit précédente et ne s'est relevé que deux fois pour uriner. Température, le matin 37°3, le soir 38°.

Plus d'écoulement urétral.

24 novembre. La température est revenue à la normale, elle s'y maintiendra par la suite. On fait une troisième inoculation. Les douleurs et la pollakiurie ont disparu, les urines sont de quantité et de teinte normales, dépôt très léger.

26 novembre. Quatrième inoculation de vaccin.

27 novembre. Reprise de l'hématurie, urines teintées en rouge, presque plus de dépôt.

28 novembre. Cinquième inoculation. Reprise de l'écoulement, peu abondant. Gonocoques rares à l'examen bactériologique.

29 novembre. Disparition de l'hématurie et de l'écoulement. Le malade ne souffre plus du tout, même à la miction, il urine normalement, les urines sont claires et abondantes. L'état général est redevenu très bon.

30 novembre. Le matin on constate un léger suintement urétral dans lequel on met très difficilement en évidence le gonocoque. On fait une sixième inoculation.

Le malade est encore en cours de traitement.

La vaccinothérapie a eu une action très remarquable dans ce cas sur les phénomènes douloureux et inflammatoires très marqués; dès le début du traitement, l'état général a été très heureusement influencé. Le malade, qui ne pouvait faire un mouvement dans son lit sans souffrir, se levait dès le lendemain de la première injection.

OBSERVATION XXVIII

Docteur Augagneur.

B..., 24 ans, étudiant en médecine.

Le malade vient nous voir pour la première fois le 18 octobre 1913, porteur d'une blennorrhagie. L'affection a débuté vers le 3 ou le 4 octobre, le malade n'a suivi aucun traitement ni régime spécial. Nombreux gonocoques à l'examen bactériologique. On donne au malade des cachets d'urotropine et de benzoate de soude, on y associe un régime alimentaire classique. Malgré nos conseils, il fait le dimanche 26 octobre, une longue promenade à bicyclette. Le malade ressent le lundi après-midi quelques vives douleurs dans la région inguinale gauche, il a de la fièvre ; même état le mardi, le mercredi le malade est obligé de garder le lit, les douleurs s'accroissent encore, il nous fait demander.

À l'inspection, la moitié gauche du scrotum présente un gonflement considérable, la peau est rouge. La palpation est extrêmement douloureuse et l'on ne perçoit que difficilement le gonflement, épидидymaire, réaction inflammatoire très nette du côté du cordon. Douleurs très vives s'irradient dans la région crurale. Le malade ne peut rester debout ou assis, le repos au lit n'amène qu'une légère diminution des douleurs.

Nous faisons une injection intra-musculaire de vaccin de Nicolle. Le lendemain nous constatons une très grande amélioration ; les douleurs ont cessé six heures environ après l'injection, le malade ne souffre plus que lorsqu'on l'examine. Le gonflement scrotal est diminué de moitié, l'épididyme est encore gros, la réaction inflammatoire siégeant au niveau du cordon, a disparu.

Une seconde injection est faite le lendemain, l'amélioration s'accroît rapidement, le scrotum revient à un état normal ; le malade ayant reçu une troisième injection peut se lever et reprendre ses occupations.

OBSERVATION XXIX

Docteur Augagneur.

X..., 28 ans, gardien de la paix.

Est atteint d'une blennorragie datant de trois semaines environ. Il a été vu par un médecin qui lui a prescrit le traitement ordinaire, régime alimentaire et cachets de salol, et le port d'un suspensoir, précaution que le malade n'observe pas.

Pendant une tournée de nuit, il commence à percevoir quelques vives douleurs dans les bourses, principalement du côté droit ; il continue cependant son service, il se repose toute la journée du lendemain, mais le soir, au moment de reprendre son tour de garde, il se sent mal à son aise et nous fait appeler. Nous constatons l'existence d'une orchio-épididymite typique ; gonflement, douleurs vives avec sensation de compression du testicule, état général influencé, nausées, vomissements, 38°5. A neuf heures et demie nous faisons une injection intra-veineuse de vaccin de Nicolle. Le lendemain le malade nous déclare que son testicule ne le fait plus souffrir, mais il a une céphalée violente et sa température est montée à 40°, environ huit heures après l'injection. Les maux de tête et la fièvre ayant disparu dans l'après-midi, nous faisons une deuxième injection, mais intra-musculaire. On n'observe cette fois aucune réaction, le malade se dit guéri, mais comme il persiste encore un peu de gonflement épидидymaire, nous faisons une troisième injection ; le malade demande alors à reprendre son service. Quelques jours plus tard on lui fait un traitement par des injections de permanganate, car il persiste encore un léger écoulement muqueux, on ne constate à l'examen bactériologique que quelques rares gonocoques.

OBSERVATION XXX

Docteur Augagneur.

X..., 27 ans, agent de police.

Blennorragie datant de quatre semaines ; le malade suit

régulièrement un régime qui lui a été prescrit, mais, faisant partie de la brigade cycliste, il a voulu continuer son service.

L'affection a débuté par le besoin impérieux d'uriner survenant à tout instant, la miction est douloureuse avec épreintes vers la fin. Ne pouvant continuer son service, il nous fait appeler. Nous posons le diagnostic d'urétro-cystite blennorragique. Le besoin d'uriner se fait sentir toutes les 10 minutes environ, la nuit le malade est obligé de se lever avec précipitation pour ne pas uriner au lit. L'examen des urines révèle un dépôt purulent considérable, le malade nous dit avoir vu apparaître quelques gouttes de sang. L'état général est mauvais, bien qu'on ne voie pas d'élévation de température, cet état est dû à l'insomnie et à la surexcitation.

On fait une première injection intra-veineuse de vaccin de Nicolle. Le malade éprouve dans la nuit une céphalée violente et de la fièvre qui se calment dans la matinée. Le premier résultat est la diminution des douleurs en qualité et en fréquence. Le malade peut rester une heure sans éprouver le besoin d'uriner. Les urines sont toujours purulentes. Une deuxième injection amène une amélioration considérable, les urines s'éclaircissent, le malade n'urine plus que toutes les trois heures. Une troisième et quatrième injection complètent la guérison. Au bout de huit jours, l'écoulement n'a pas reparu, le canal est sec, les mictions normales.

OBSERVATION XXXI

Docteur Augagneur.

G..., horticulteur, 30 ans.

Est porteur d'une blennorragie depuis quatre semaines, jusques à présent le malade s'est soigné lui-même en buvant des tisanes diurétiques et en prenant des capsules de santal. Il y a quatre à cinq jours il a voulu essayer de grands lavages, il en a fait trois, puis a cessé, les trouvant trop douloureux. La miction est devenue peu à peu de plus en plus difficile, le malade éprouve une pesanteur périnéale considérable avec de vives douleurs qui sont bientôt insupportables, la défécation

est presque impossible, ténésme rectal accentué avec sensation de déchirement du rectum. Le toucher très douloureux fait sentir une grosse tuméfaction de la prostate. La température est à 39°5. On fait une injection intra-musculaire de vaccin de Nicolle ; le lendemain le malade, qui a passé une nuit assez bonne, déclare ne plus souffrir et ne plus éprouver que quelques lancées périnéales. Au toucher, la prostate n'a pas diminué de volume. La température est tombée à 37°8 le matin, le soir elle est à 38°1.

Sur la demande du malade on pratique une deuxième injection intra-musculaire. Les douleurs persistant encore jusque-là, disparaissent complètement quelques heures après, la température est redevenue normale, le toucher rectal montre une légère diminution de la prostate. Une troisième et une quatrième injection sont faites et le malade peut reprendre son travail ; la miction et la défécation sont normales ; il persiste un gonflement très léger de la prostate.

Métrite. Salpingite.

OBSERVATION

Docteur Remlinger.

Mad. G..., Blennorrhagie de deux semaines. Cystite. Utérus douloureux. Pertes blanches. Après la première inoculation, la malade accuse une grande amélioration. Son utérus n'est plus douloureux et les signes de cystite ont disparu ; les pertes blanches se réduisent à presque rien.

Cinq jours plus tard ; seconde inoculation, les pertes diminuent encore, les douleurs du bas-ventre n'ont pas reparu.

On pratique une troisième inoculation dix jours plus tard, la malade ne souffre plus et se considère comme guérie.

OBSERVATION

Docteur Remlinger.

Madame L...

Blennorrhagie aiguë, cystite, utérus et trompe droite très douloureux, examen impossible.

Trois inoculations de vaccin pratiquées tous les deux jours, décongestionnent complètement l'utérus et les annexes. L'écoulement vaginal persiste.

Trois nouvelles inoculations (à quatre jours d'intervalle) le tarissent. Les douleurs du bas-ventre ont disparu ; la palpation de l'ovaire droit ne provoque aucune réaction pénible.

Rhumatisme.

OBSERVATION

Docteur Remlinger.

M. X..., 30 ans.

Blennorrhagie en 1902 et 1906, guéries sans complications.

L'écoulement actuel remonte à deux mois. Il y a un mois, il s'est compliqué d'une hydarthrose du genou droit et d'une talalgie gauche qui ont résisté à la thérapeutique classique.

Douleur du talon très pénible, état général mauvais, anémie, amaigrissement.

18 juillet. Première inoculation.

19 juillet. Seconde inoculation. La douleur du talon diminue et l'état général s'améliore. Bientôt, la talalgie disparaît et l'hydarthrose se résorbe.

Après la huitième inoculation, le malade se considère comme guéri et son état général est devenu excellent.

OBSERVATION XXXII

Service de M. le Professeur Pic.

L. R..., 25 ans, camionneur.

Blennorrhagie depuis trois mois.

Le malade entre à l'hôpital le 18 novembre 1913. Depuis trois semaines il a ressenti des douleurs nocturnes au niveau du genou droit. Le 10, apparaît brusquement en quelques heures une mono-arthrite aiguë avec tuméfaction considérable du genou et gros épanchement. Douleurs très vives. Température variant de 37° à 38°4. L'écoulement est moyennement abondant, nombreux gonocoques. Mictions douloureuses.

On fait au malade six inoculations de vaccin de Nicolle les 19, 21, 24, 26, 28 et 30 novembre. Les douleurs spontanées ont disparu le 27 (après la quatrième injection), le genou n'est plus douloureux à la pression sauf en un point localisé au niveau du tendon du quadriceps. L'état inflammatoire n'a pas été modifié, le genou n'a pas diminué de volume, mais l'écoulement a cessé complètement du jour au lendemain après la deuxième injection. Le malade est encore actuellement en cours de traitement.

Ophtalmie.

OBSERVATION

Docteur Guénot de Tunis.

X..., Nouveau né de 15 jours.

Ophtalmie gonococcique de l'œil gauche.

21 juin. Première inoculation de vaccin. Au bout de 24 heures l'œil est décongestionné et la sécrétion purulente est devenue claire.

23 juin. Seconde inoculation. Quarante-huit heures plus tard, l'œil est redevenu normal et on suspend le traitement.

Non seulement dans ce cas l'œil atteint a été complètement guéri, mais l'autre œil a été protégé.

L'élément sur lequel le vaccin paraît avoir le plus d'action est la douleur, il se rapproche sur ce point du sérum antiméningococcique.

Toutes les observations sont très démonstratives à ce point de vue, le plus souvent l'action analgésique du vaccin se fait sentir très rapidement, parfois dans les heures qui suivent immédiatement l'inoculation. Chez un seul de nos malades atteint de monoarthrite du genou, la sédation n'a pas été marquée au début, elle s'est produite très tardivement.

L'action antithermique est également très nette, la température tombe en général après la première injection.

Quand l'état général est atteint, il s'améliore rapidement, cette amélioration a été particulièrement remarquable chez notre malade de l'observation XXVII.

Les phénomènes objectifs locaux sont les derniers à disparaître (Remlinger), cette disparition varie suivant l'affection considérée, elle est parfois surprenante dans l'orchi-épididymite, où l'on voit en particulier et contrairement à la règle, toute induration épидидymaire disparaître, ce qui est de meilleur augure pour la conservation de la fonction de l'organe.

De façon générale, nous considérons que l'action du vaccin est beaucoup moins nette et moins rapide dans les suppurations chroniques que dans les suppurations aiguës. Nous avons enregistré un insuccès dans un cas d'urétrite passée à la chronicité et en

« période froide ». Au contraire, nous avons pu nous convaincre que dans les urétrites aiguës, et dans les urétrites en poussée inflammatoire (Obs. XXII), ou présentées par des malades subissant au moment du traitement une complication aiguë, guérissent parfaitement.

D'après Nicolle, des résultats remarquables sont obtenus dans l'*ophtalmie* qui guérit après quelques inoculations, parfois une seule. Le lendemain de la première, l'enfant ouvre les paupières et ses yeux se trouvent de suite à l'abri de toute complication grave.

Nicolle a observé trois cas de rhumatisme qui ont guéri après 2 à 8 inoculations, répétées à 2 ou 3 jours d'intervalle. De ces cas, le plus frappant est celui d'une femme alitée depuis huit mois, et qui est sortie au 8^{me} jour du traitement.

L'auteur qui a contrôlé l'action du vaccin sur 127 cas d'urétrites aiguës ou chroniques admet qu'après la cessation de l'écoulement, il ne faut pas considérer le malade comme guéri et à l'abri d'une rechute, il faut poursuivre les inoculations. Sept à huit sont souvent nécessaires. Il recommande également d'associer aux inoculations un traitement local consistant en des lavages au permanganate faible.

Comme pour tous les traitements spécifiques de la blennorragie, il est nécessaire de contrôler la nature gonococcique de l'écoulement et son évolution par des examens bactériologiques répétés.

Aucun des blennorragiques traités par Nicolle et Remlinger pour urétrite n'a fait ultérieurement

d'orchite ou présenté des complications extraurétrales. L'inoculation de vaccin est donc un moyen de prévention de celles-ci, bien que, pas plus que la blennorragie elle-même, elle ne laisse à sa suite d'immunité durable.

Si nous envisageons la question des réactions, bien que théoriquement il ne doive pas s'en produire, le vaccin étant atoxique, nous constatons les faits suivants.

Tout d'abord, les injections intra-fessières sont le plus souvent suivies d'une douleur assez vive, cette douleur se fait sentir pendant une demi-heure environ, elle a lieu même si l'on prend la précaution de pousser l'injection très lentement. Les injections sous-cutanées seraient plus douloureuses (Nicolle). Remlinger qui pratique les injections sous la peau de l'abdomen admet l'existence d'une réaction locale très peu marquée, « consistant simplement en un léger érythème, très faiblement douloureux, sur lequel, le plus souvent, les inoculés n'attirent même pas l'attention ». Il est à noter que les malades ayant reçu une injection intraveineuse présentent dans la nuit suivante une céphalée violente et de la température (Augagneur), alors que les injections intramusculaires n'amènent aucun de ces phénomènes. La méthode de Nicolle et Blaisot est d'un emploi facile, il est probable que son succès va s'affirmer encore davantage, elle mérite par ses excellents résultats d'être généralisée.

Au moment de mettre sous presse, nous recevons communication d'une note de MM. Ch. Nicolle et Blaisot, présentée à l'Académie des Sciences par M. E. Roux ; cette note comportant le mode de préparation du nouveau vaccin de l'Institut Pasteur de Tunis, nous croyons utile de la publier *in-extenso* :

I. — Vivants, les virus et les cultures microbiennes constituent les vaccins les plus actifs. S'il était possible de les conserver dans l'état même où on les obtient dans les laboratoires, le problème de la préparation des vaccins se trouverait singulièrement simplifié. Or, un tel état est essentiellement temporaire. Dans l'eau physiologique qui leur sert de véhicule, certains microbes continuent à se multiplier ; tôt ou tard tous meurent, dégénèrent et s'autolysent. Un vaccin vivant n'est donc pas un vaccin stable.

D'autre part, les procédés employés jusqu'à présent pour supprimer la vitalité des microbes (chaleur, éther, etc.), coagulent brutalement ceux-ci et cette altération notable ne met pas les cadavres microbiens à l'abri de l'autolyse ultérieure.

Supprimer la vitalité des microbes en réduisant au minimum leur altération, obtenir leur conservation sous leur forme originelle, telles sont les conditions qui nous ont paru nécessaires à la préparation du vaccin.

Nous pensons qu'elles se trouvent remplies par l'emploi des solutions fluorurées. Emulsionnés dans une solution de fluorure de sodium à 7 pour 1000, les microbes meurent après des temps variables sui-

vant la température et l'espèce ; leur altération est faible (Effront, puis Arthus et Huber ont montré que les fluorures ne coagulent pas l'albumine) ; d'autre part, le fluorure s'opposant à l'autolyse, les cadavres microbiens se conservent longtemps avec leur forme et leurs réactions tinctoriales.

II. — La toxicité des vaccins constitue l'écueil principal à leur emploi. Elle est particulièrement marquée en ce qui concerne le gonocoque. Vivant (qu'il ait été ou non sensibilisé), tué par l'éther ou la chaleur, ce microbe détermine une réaction violente. On peut l'atténuer, dans une certaine mesure, en habituant le gonocoque à vivre sur des milieux privés de peptone et de plus en plus pauvre en sérum ; le séjour du microbe dans notre milieu conservateur amène encore une baisse de cette toxicité. Toutefois, la solution du problème fut demeurée, entre nos mains, incomplète, si une aide inattendue ne nous était venue d'une autre part.

L'action inconstante des vaccins gonococciques ordinaires sur l'écoulement urétral, nous avait conduit à rechercher si, dans le pus blennorragique, il n'existait pas à côté du gonocoque, des bactéries associées jouant un rôle dans l'infection et vis-à-vis desquelles il serait utile également de préparer un vaccin. Une de ces bactéries est particulièrement répandue ; c'est un coccus, très analogue au gonocoque, poussant de même façon sur la gélosé du sang, mais s'en distinguant par son développement abondant sur les milieux sans sérum, par un pigment orangé et surtout parce qu'il se colore par la méthode du Gram.

Inoculé à l'homme, ce microbe ne provoque aucune réaction, et, fait imprévu, il montre, vis-à-vis de la blennorrhagie, la même action curative que les vaccins gonococciques. Ce qu'est ce microbe, nous l'ignorons, il semble bien, malgré ses réactions tinc-torials différentes, que sa spécificité d'action le rapproche du gonocoque.

III. — Notre vaccin antigonococcique a bénéficié de ces diverses constatations. L'emploi du fluorure a permis d'obtenir un produit très analogue aux cultures vivantes et stable ; le microbe associé, que nous nommons synocoque, de réaliser un vaccin atoxique.

La technique de préparation est la suivante : sur le milieu, bouillon de viande 100 ; urée 0,40, glucose 2 ; phosphate d'ammoniaque 0,05 ; sel marin 1 ; agar 1,5 ; auquel on ajoute par tubes : pour 5 cm³ du milieu, un demi-centimètre cube de sérum de lapin ; on ensemence un gonocoque légitime, entraîné à vivre sur des milieux de plus en plus pauvres en sérum ; le synocoque est cultivé sur le même milieu sans sérum. Après 24 heures, nous retirons nos cultures de l'étuve ; elles sont émulsionnées dans une solution de fluorure de sodium à 7 pour 1000, soumise séparément à des lavages et centrifugations successifs de façon à obtenir des microbes parfaitement isolés ; puis, mélangés dans les proportions de 9 parties de synocoques pour 1 partie de gonocoques et le mélange titré à 500 millions de microbes par centimètre cube. Un séjour de 48 heures à la glacière suffit pour détruire la vitalité du microbe.

La dose vaccinale est d'un demi-centimètre cube. En raison de la causticité légère de la solution florurée, nous conseillons de diluer le vaccin au moment de son emploi dans 1 cm³ d'eau salée physiologique et de pratiquer l'inoculation dans les muscles, de préférence à la sous-cutanée. A des doses infiniment plus élevées (plusieurs milliards de microbes), le synocoque seul ne serait pas toxique (1).

(1) Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, du 24 novembre 1913.

CONCLUSIONS

I. — Il n'existe pas actuellement de sérum antigonococcique dont l'emploi se soit généralisé, ce mode de traitement, qui a donné parfois de bons résultats, n'est pas à préconiser dans la pratique courante.

II. — L'Autosérothérapie est un moyen à n'utiliser que dans les monoarthrites avec gros épanchement.

III. — Le gonocoque et le méningocoque appartiennent à deux espèces distinctes mais très voisines, le sérum antiméningococcique possède des propriétés spécifiques envers le gonocoque ; il agit aussi, par les anticorps généraux contenus dans tout sérum, en tant que paraspécifique.

IV. — Le sérum antiméningococcique donne des succès thérapeutiques dans toutes les affections

blennorragiques, il ne sont pas constants dans les urétrites, il est à recommander dans les formes douloureuses, orchi-épididymites et arthralgies ; son heureuse influence sur les processus inflammatoires est des plus nettes, elle est particulièrement marquée dans les formes hydarthrosique et pseudophlegononeuse du rhumatisme blennorragique et dans l'orchi-épididymite aiguë. Le sérum antiméningococcique est le meilleur moyen de traitement de la septicémie et, théoriquement, des complications nerveuses et méningées d'origine gonococcique.

Dans le rhumatisme, l'emploi du sérum fait éviter l'ankylose et l'atrophie.

V. — Le sérum antiméningococcique doit être injecté de façon précoce et à doses suffisantes. Nous conseillons les injections de 20 centimètres cubes pratiquées tous les trois jours ; on les fera quotidiennement dans les formes graves.

VI. — L'emploi sous-cutané du sérum antiméningococcique associé à l'administration par voie gastrique de cinq grammes de lactate ou de citrate de calcium ne donne lieu à aucun accident. Tout traitement sérothérapique anaphylactisant un malade pour l'avenir, il est prudent de n'employer le sérum que dans les complications graves de la blennorragie. Si le malade est en état d'anaphylaxie probable (injection antérieure d'un sérum thérapeutique) il y a lieu de recourir à des procédés antianaphylactiques spéciaux, en particulier à la vaccination

avec petites doses subintrantes (Méthode de Besredka) ; dans ce cas et chez certains prédisposés (tuberculeux, arthritiques), il est préférable d'employer la vaccinothérapie antigonococcique.

VII. — Les vaccins de Wright réussissent bien dans les localisations articulaires ; ils agissent mieux encore que le sérum dans les formes très inflammatoires, ils n'ont pas ses inconvénients, mais ne possèdent pas son pouvoir analgésiant. Ils donnent quelquefois lieu, surtout les vaccins auto-gènes, à de violentes réactions ; les stock-vaccins ne produisent le plus souvent qu'une légère élévation de température après l'injection. Dans leur application, la recherche de l'index opsonique est difficile, il suffit de se baser sur les phénomènes cliniques. Les doses doivent être progressivement croissantes, il est inutile de dépasser 200 millions de gonocoques par injection, on peut prendre pour base des intervalles de trois jours, dont on augmente la durée au cas où des phénomènes réactionnels se produisent.

VIII. — D'après de récents travaux, les nouveaux vaccins sensibilisés de Besredka agissent mieux que les vaccins de Wright, ils provoquent des réactions. Les vaccins de Nicolle sont atoxiques, ils sont plus efficaces dans les complications extra-urétrales que dans les urétrites, leur emploi mérite d'être généralisé.

IX. — L'emploi d'un sérum ou d'un vaccin dans

la blennorragie ne contrindique jamais un traitement local accessoire, on pourra en particulier traiter l'urétrite, bien qu'elle puisse disparaître spontanément par la sérothérapie ou la vaccination.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
J. GUIART.

Vu :

LE DOYEN DE LA FACULTÉ,
L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 6 Décembre 1913.

POUR LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

Le Vice-Président du Conseil,
JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

- S. S. ABOULOFF. — A propos du traitement des affections gonococciques par le sérum antigonococcique, *Roussky-Vratch*, 23 juin 1912, p. 1063, n° 25, *Münch. Med. Voch.*, n° 12, 25 mars 1913.
- AHMAN. — Zür Frage der gonorrhöischen Allgemein-Infektion, *Archiv. f. Dermatologie u. Syphilis*, 1897, Bd. XXIV, p. 995.
- H. ALBRECHT ü A. GHON. — Zür Frage der morphologischen ü biologischen Charakterisierung der Meningococcus intracellularis, *Centralblatt f. Bakt. Original*, 1 Abt., Bd. XXXIII, n° 7, p. 503.
- ALLEN. — Discussion on Vaccines and sérum Thérapy, *The Australian Med. Journal*, tome I, n° 12, 7 oct. 1912.
- ALTMANN. — Über die bei gonorrhöischen Erfahrungen, Wissenschaftliche Vereinigung am Städt. Krankenhaus zü Frankfurt a. m., 10 sept. 1912, *Münch. Med. Wochen.*, n° 48, 26 nov. 1912, p. 2652.
- ARKWRIGHT J. A. — The serums réactions (complément fixation) of the meningococcus and the gonococcus, *Journ. of Hygiène*, vol. XI 1911, n° 4, p. 515, *Centralblatt f. Bact.* Bd. 54, n° 2, p. 39.

- ARMAND-DELILLE. — Le mécanisme de l'Immunité, *L'Œuvre Medico Chir.*, n° 55, Paris 1989.
- ARMSTRONG. — A case of gonorrhœal Warts on the Face successfully treated by a vaccine, *The Lancet*, n° 4681, p. 1382-1404.
- AROMSTAM N. E. — The Neisser or gonococcus vaccine in gonorrhœal affections of the genitourinary tract. An experimental study, *J. Am. Medical Assoc.*, Chicago 1908, n° 17, p. 1419.
- BALLANGER. — The use of gonococcic vaccine in genitourinary infections, *N. Y. Med. Journal*, 3 juillet 1909. vol XG, n° 1, *J. Amer. Med. Assoc.*, Chicago, 30 mai 1910, n° 10.
- BARBE. — Le traitement du pseudo-rhumatisme blennorragique par le sérum antim. de Dopter, *Arch. Med. et Pharm. Navales*, avril 1913, n° 4.
- BAUMANN. — Vaccinothérapie, *Chicago Med Record*, 1908, XXX, p. 696.
- BELFIED. — Pus tube in the male, surgical and Vaccine *Journ. of the Amer. Assoc. Chicago*, 22 avril et 25 déc. 1909, LIII, p. 2141.
- BÉLONOVOSKY. — Sur la préparation et la stérilisation du vaccin gonococcique, *Journ. Akouch, i boleznieï*, t. XXVII, n° 7 et 8 juillet-août 1912, p. 888-890.
- BÉNASSON L. — De quelques traitements récents du rhumatisme blennorragique. Thèse de Paris, 1910-11.
- BESREDKA. — Comment peut-on combattre l'anaphylaxie, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, XXI, p. 950-959 ; 1908, XXII, p. 496-508.
- Comptes rendus Soc. de Biologie, 1907, LXII, p. 1053-1055 ; 1908, LXIII, p. 294-296.
- Antianaphylaxie, *Bull. de l'Inst. Pasteur de Paris*, 1909, VII, p. 721-730.
- C. Rendus de la Soc. de Biologie, 1909, LXVI, p. 125-127.
- Virus-vaccins sensibilisés, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901, p. 227.
- Comptes rendus Académie des Sciences. 1902, p. 1330, *Annales Inst. Pasteur*, 1910, p. 241.

- BESREDKA & Mlle LISSOFKY. — De l'anaphyloxié sérique expérimentale, *Ann. Inst. Pasteur*, 1911, p. 865.
- BÉTHUNE. — Traitement de la blenn. subaiguë et de ses complications, *Buffalo med. journal*, nov. 1911.
- BIK. — Contribution à l'étude de la méningite aiguë gonococcique, *Vratch gazeta*, 1907, n° 46, *Centralblatt. f. innere Medizin*, 1908, CCXCI, p. 145.
- BLUMENEAU & DZERGOWSKI. — Introduc. des sérums thérap. par le rectum. *Roussk. Vratch.*, 1^{er} sept. 1912, *Sem. Médicale*, 9 oct. 1912, p. 487.
- BOAS & WULFF. — Om behandlung af vulvovaginités mod gonokokvaccine *Hospitalstidende*, LIII, 1910, 6 juillet. n° 27, *ref Münch. Med. Woch.*, 1910, n° 42.
- BOEHM J. L. — The treatment of gonorrhœal complications with gonorrhœal vaccine combined, *The Therap. gazette*, XXXVI, n° 1, 15 janv. 1912, p. 18-23.
- BOELLKE. — Thérap. des maladies infectieuses aiguës par les vaccins, *Mediz. Wochenschrift*, 1907, p. 1487.
- BOISSART. — Considérations pratiques sur l'anaphylaxie, *Gazette des Praticiens*, n° 414, 1^{er} janv. 1912.
- Sur le traitement de quelques affections gonococciques par le sérum antiméningococcique, *Nord Médical*, 1^{er} mars 1911, 17, p. 48.
- BONNAMOUR. — Deux observations de rhumatisme blennorragique, traité par le vaccin gonococcique de Wright, *Lyon Médical*, 23 juin 1912.
- Le vaccin gonococcique de Wright dans le traitement du rhumatisme blennorragique, *Rev. Intern. de Méd. et Chir. Paris*, 10 octobre 1912.
- BOSC. — Le gonocoque. Thèse de Montpellier, 1893-94.
- BRANDWEINER ET OTTO HOCH. — Mitteilungen über gonorrhée, *Wiener klin. wochenschr*, 1919, n° 22.
- BRASCHETTINI & ANSALDO. — Studien bei der gonococcus, *Centralblatt f. Bact.*, 1 Ab., Iéna, 1907. XLIV, Orcy 515-514.
- BRETONVILLE. — Men. cer. spinale traité par le sérum antiméningococcique. Accidents anaphylactiques. Mort (Act. directe sur les centres nerveux). Soc. de Médecine, 13 et 20 act. 1910, *Presse Méd.* 2 nov. 1910, p. 822.

- BRIN & MAILLET. — In « Thèse de BÉNASSON ».
- BROUGHTON-ALCOCK. — Essais de vaccinothérapie avec les vaccins de BESREDKA. Soc. de Biologie, 15 mars 1913. *C. R.*, n° 11, p. 623.
- BRUCK. — Ueber spezifische Immunkörper gegen gonococcus, *Deutsch. Med. Wochen.*, 23 août 1906, p. 1368.
- Ueber spezifische Behandlung gonorrhöischer Prozesse. *Deutsch. Med. Wochen.*, 1909. n° 11.
- Ueber epididymitis gonorrhöica und ihre Behandlung, *Mediz. Klinik*, 1910, n° 21.
- Die Behandlung der gonorrhöe und ihrer Complicationen, *Therapeut. Monatshefte*, mars 1913.
- BRUCK & SOMMER. — Ueber die diagnostische und therapeutische, verwertbarkeit intravenöser Arthigoninjektionen, *Munch. Med. Wochen.*, n° 22, 1913.
- BRUCKNER & CHRISTEAMU. — Sur l'agglutination du méninocoque par un sérum gonococcique. Soc. de Biologie, 26 mai 1906.
- Sur les précipitines du gonocoque et du méningocoque. Soc. de Biologie, 23 juin 1906.
- Septicémie expérimentale. Soc. de Biologie, 2 juin 1906.
- BRYAN C. W. G. — Die sérum und vakzinethérapie in der augenheilkunde, *Britisch Med. Journ.*, 16, III, 1912; 23, III, 12; 30, III, 12, *Munch. Med. Woch.*, 35, 27 août 1912, p. 1877.
- BUKA A. J. — Observations made in the use of the Bactérins with the regular treatment for neisser's infection. *Am. J. Dermat. and genito-urin. Dis.*, Saint-Louis 1910, XIV, 74-82.
- BUTEAN. — Trait^t de l'épididymite blenn. par les vaccins gonococciques, *Wien. Med. Wochen.*, 1912, n° 40, 23 déc., p. 2472.
- BUTLER & LONG. — Vaccine treatment of gonorrhea in female children, *Illinois M. J., Springfield*, 1908, XIII, p. 538-543.
- CARNALT JONES. — Vaccins dans l'orchite gonococcique, *Brit. Med. Journ.*, 1909, II, p. 531.
- CASPER U. CITRON. — Vakzinethérapie, *Zeitschr. f. Urol.*, Bd. V, h. 4, 1911.

- CEALIC & S'TROMIKGER. — Un cas d'arthrite blennorragique guéri par le sérum antiméningococcique, spitalul. Bucarest, XXXI, 1^{er} oct. 1911, p. 458, *Journal d'Urologie*, t. I, n° 3, 15 mars 1912, p. 462.
- CHAMPTON W. L. — The value of gonococcic vaccine in the treatment of gonorrheal arthrités, *Atlanta Med. Journ.* 1910-11, LXI, p. 83-85.
- CHASSAGNAC. — Antigonococcic sérum, *Am. J. Urol. N. Y.*, 1908, p. 381-385,
- CHAUVET ST. — Traitement actuel du rhumatisme blennorragique, *Œuvre Méd. Chirurg.*, n° 68, Masson, Ed. Paris.
- CHEVREL. — Septicémie gonococcique à caractère de fièvre intermittente traitée par la vaccinothérapie, *Progrès Médical*, n° 28, 8 juin 1912, p. 281.
- CHRISTMAS J. — Contribution à l'étude du gonocoque et de sa toxine, *Ann. Inst. Pasteur*, XIV, 1900, p. 331.
- CHURCHILL A SOPER. — Traitement vaccinal des vulvovaginites, *Journ. of Amer. Assoc.*, 1908.
- CIUFFO. — La seroterapia antigenococcica, *gior. Ital. d. Mal. Ven.*, Milano 1911, XVI, p. 51-55.
- Sieri antigenococchi, loro azione curativa e fenomeni anafilattici, *Ibid.* 1910, XIV, p. 815-846.
- CLASS. — Vaccinothérapie dans la gonococcie, *Journ. of The Amer. Med. Assoc.*, 1899.
- COLOMBO. — Das gonokokkenserum in der therapie der gonoblennorrhoe der Bindehaut bei neugeborenen und seine wirkungsweise, *klin. Monastbl. f. Augenhilfe*, Bd. 13, 1912, p. 385.
- Ueber die komplementbindung als Prüfungsmethode des meningokokkenserum und spezifität ihrer ambozeptoren. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Orig.* Bd. 9, 1911, S. 287.
- CONSTANTINESCU. — Autoseroterapia in artritele gonococcice, spitalul, t. XXXII, n° 2, 15 janv. 1912, p. 60-62.
- COURMONT J. — Précis de Bactériologie, 4^e Ed., collection, Testut. O. Doin, édit.
- COURMONT P. — Précis de Pathologie générale, 1911, collection, Testut. O. Doin, édit.

- COURMONT P. — Cours magistral, 1912-1913.
- Accidents post. serothérapiques d'apparence grave, *Lyon Médical*, 11 oct. 1904, CIII, p. 977-983.
 - Anaphylaxie in *Path. génér. de Bouchard*, 1912, p. 556-654.
- COUSIN. — Eruptions consécutives ou injections de sérum antidiphthérique et de leur traitement prophylactique par l'injection de chlorure de calcium. Thèse de Paris, 1904-1905.
- CRAIG. — The principles and application of autogenous Bacterial, vaccines in the treatment of Diseases, *Medical Record*, t. LXXX, n° 21, 18 nov. 1912.
- CROCKETT. — Acute and chronic gonorrhea treated with gonococcic vaccine as an adjunct to routine treatment, *J. Indiana Med. Assoc.*, 1909, II, p. 280-285.
- CRUVEILHIER L. — Virus-vaccins sensibilisés de Besredka. *Comptes rendus Soc. Biologie* (5 juillet 1913) n° 14, p. 806; (5 juillet 1913), n° 25, p. 2; (28 juin 1913), n° 24, p. 1377; (4 janvier 1913), n° 1, p. 10.
- Traitement des complications de la blennorragie par les virus-vaccins sensibilisés, *Paris Médical*, n° 35, 2 août 1913, p. 216.
- CSIKI ù HUGEL. — Vaccins, *Archiv. f. Dermat. u Syp.*, Bd. 96.
- CUKOE. — Vaccins, *Wiener Med. Wochenschr.*, 1909, n° 19.
- DANFORTH. — Observations on the use of gonococcic sérum with report of cases, *Buffalo M. J.*, 1909-10, LXV, 13-15.
- DARIER. — Ferments, vaccins, sérums dans la pratique journalière, 1913, Doin, édit., pp. 141-166.
- DEFINE. — Vaccinothérapie e sierothérapie della blennorragia. Naples, 1911.
- DEMBSKAJA. — Zür Frage der Serodiagnostik und vaccinothérapie bei der gynäkologischen gonorrhoe, *Mosnatschr. f. prakt. Derm.*, Bd. 51, n° 11, 1910, p. 606.
- Weitere Beobachtungen über die wirkung des spezifischen vakzins bei der gynäkologischen gonorrhoe, *Roussky Wratsch.*, 1911, n° 39.
 - Exp. sur l'immunisation des animaux par les gono-

- coques, *Journ. Akoucherstra i jenskich Boleznië*, t. XXVIII, n° 2 fév. 1913, p. 328-333.
- DIEULAFOY. — Trait. de la blennorrhagie par les vaccins de Wright. Index oponique, *Journ. de Méd. de Paris*, 1909, 2, XXI, p. 383 ; *Journ. des mal. des org. gén. Un.*, 1910, 2, p. 1336 ; *Presse Médicale*, 1909, n° 40, p. 353 ; *Clinique Médicale* de l'Hôtel-Dieu de Paris, 1909, p. 181 ; Manuel de Path. Interne. Masson, édit., 1911.
- DOPTER. — Le diagnostic bactériologique de la méningite cérébro-spinale à méningococoques, *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 17 déc. 1908, p. 785-90.
- Les acquisitions récentes sur la méningite cérébro-spinale épidémique, *Progrès Médical*, 14 avril 1909, p. 417.
 - Précipitine méningococcique et coprécipitines, *Soc. de Biologie*, t. LVI, 26 juin 1909, p. 1055.
 - Paraméningococoques, *Soc. de Biologie*, n° 23, t. LXVI, 10 juillet 1909.
 - Action bactériolytique comparée du sérum antiméningococcique sur les méningococoques et les germes similaires, injectés par voie veineuse. *Soc. de Biologie*, 10 déc. 1910.
 - Différenciation du méningocoque et des germes similaires par l'épreuve du péritoine, *Soc. de Biologie*, LXIX, 1910, p. 600, 24 déc. 1910.
- DOPTER & BRIOT. — Act. expérimentale du sérum antiméningococcique sur le méningocoque, *Soc. de Biologie*, 16 juillet 1910, *Presse Médicale*, 20 j. 1910, p. 558.
- DOPTER & KOCH. — Action du méningocoque et des bactéries similaires sur les milieux sucrés au meutralroth. *Soc. de Biologie*, t. LXV, 1908, n° 29.
- Méningocoque et gonocoque. *Soc. de Biologie*, 25 juillet 1908.
 - Sur les précipitines du méningocoque et du gonocoque. *Soc. de Biologie*, LXV, p. 285, 17 oct. 1908.
- DOPTER & PAURON. — Trait. du rhumatisme et de l'orchite blenn. par les vaccins de Besredka, *Comptes rendus Soc. de Méd. des Hôp.*, n° 30, 30 oct. 1913, p. 386.

- DORN. — Erfahrungen mit gonokokkenvaccin Arthigon, *Dermat. Wochenschr.*, Bd. 54, 1912, n° 11, p. 301.
- DROBNII. — Trait. de la blenn. et de ses complic. par la vaccination antigonococcique, *Vratchebnia gazetta*, 17 juin 1912, *Münch. Méd. Wochens.*, mars 1913, p. 663, n° 12.
- DUBOSC. — Les accidents de la sérothérapie antiméningococcique. Thèse de Paris, 1911.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — Méningites à pseudo et paraméningocoques. Thèse de Paris, 1912.
- DUJOL. — De la gonococcie puerpérale. Thèse de Lyon, 1913.
- DUNCAN. — Gonorrhea Its prevention and cure by autotérapy, *Med. Record*, 30 mars 1912, p. 610.
- DUNN (HUNTER CH.). — L'expérimentation sur les animaux dans ses rapports avec la méningite cérébrospinale, *The journ. of the American Association*, vol. LVII, n° 4, juillet 1911.
- EBRIGHT (G. F.). — A review of the treatment of gonorrheal inflammations by the use of sera and vaccines, *Calif. state J. M.*, San-Fran. 1909, p. 184.
- EGYEDI (D.). — Die Brück'sche Arthigon Thérapie mit besonderer Berücksichtigung der gonorrhöischen epididymitis u. prostatitis, *Urologia* (Budapest), 3 avril 1913.
- ELKIN. — Vaccinothérapie dans le trait. des affect. gonococciques des annexes de l'utérus, *Journ. Akouchestra i jenskich bolezniei*, t. XXVII, n° 7 et 8, juillet-août 1912, p. 891-896.
- ELSING. — Usage diagnostique du vaccin gonococcique dans les infections à gonocoque, *Med. Record*, LXXXI, n° 22, 1^{er} juin 1912, p. 1038-1039.
- ERLACHER. — Kausale und symptom. Behandlung gonorrh. Prozesse des mannes mit original gonokokken-vakzine Menzer, *Deut. Med. Wochens.*, n° 3, 16 janv. 1913, p. 113.
- EYRE ET STEWART. — The treatment of gonococcus infections by vaccines. *The Lancet*, 10 juillet 1909, n° 4480.
- FARBACH. — 25 cas de pyosalpinx guéris par le sérum an-

- tigonococcique, *Médical Record*, 1912, n° 14 ; *Bulletin Méd.*, 4 mai 1912, n° 36, p. 451.
- FARKAS IGNAZ. — Mit arthigon erzielte erfolge bei gonor. gelenkentzündung, *Pester Med Chirurg. Presse*, 10 mai 1912, n° 46, p. 369.
- FAURE-BAULIEU. — La septicémie gonococcique. Thèse de Paris, 1906.
- FAURE-BAULIEU & LEMIERRE. — Septicémie et pyohémie à gonocoques, *Gaz. des Hôp.*, 1906, p. 331 et 367.
- FENWICK & PARKINSON. — Sérum antistreptococcique dans la blennorrhagie, *Journ. Roy. Army. Med. Corps*, 1907.
- FEUERSTEIN. — Über vakzintherapie einiger Hautkrankheiten und Tripperkomplikationen, *Lwowski Tygodnik Lekarski*, n° 36, vom 7, 9, 1911.
- FICKER. — Zür differenzierung des meningokokken, *Archiv. f. Hygiène*, Bd. LXVIII, 1908, p. 1,
- FISICHELLA. — Azione curativa del siero antigonococcico, *Policein. Roma.*, 1911, XVIII, 1321-1323.
- FLEXNER. — Contribution to the biology of dipl. intrac., *journ. of exp. Med.*, 1907.
- La base biologique de la thérapeutique spécifique, *Boston Med. a. Surgical journ.*, n° 19, 9 nov. 1912.
- FÖCKLER. — Zür vakzinebehandlung der gonorrhoe. Leipzig 1912.
- FONTANA. — Ueber die anwendung des arthigon zur ermittlung der komplementbindung bei gonorrhoe. Congrès de Dermosyphiligraphie, Rome 1912.
- FRANK. — Zür Frage der Bedeutung der gramsches entfarbungs, methode für den gonokokkennachweiss, *Med. Klinck*, 1910, n° 49, p. 1941.
- FRENCH. — Uretr. vakzine, *Practitioner*, 1906, LXXVIII, 64,
- FREUND. — Erfahrungen mit arthigon, *Wiener Med Wochenschr.*, n° 25, 1913.
- FRIEDBERGER. — *Deutsche Med. Wochens.*, 1911, n° 4.
- FRIEDLANDER ET REITER. — Ueber vaccinebehandlung gonorrhoeischer komplikationen. *Bert. Klin. Wochenschr.*, 1910, XVIII, 1663-1665.
- FROHNSTEIN. — Vaccinothérapie de la blennorrhagie. *Rev. Clin. d'Urol.*, juillet 1913, n° 7, p. 416.

- FROMME. — Spezifische behandlung der weiblichen gonorrhoe, *Berl. klin. Wochen.*, 1912, n° 21, p. 977. Société de Médecine Berlinoise, 8 mai 1912.
- FROMME U. COLLMANN. — Thérap. Bedeutung der gonokokkenvakzine bei der gonorrhoe der Frau, *Prakt. Ergebnisse*, IV, 1, 1911.
- FROST. — The vaccine treatment of gonorrhea (thirty cases), *Journ. of the Royal Army Med. Corps*, XIX, n° 3, sept. 1912, p. 307-323.
- FULTON. — L'usage d'une température déterminée dans la destruction du gonocoque, *Med. Record*, LXXXI, n° 8, 24 fév, 1912, p. 365-368.
- GAULTIER R. — Les opsonines et la thérapeutique opsonisante par les vaccins de Wright. Les actualités Médicales, Paris 1909.
- GÉBER. — Klin. Erfahrungen bei den mit arthigon behandelten gonorrhoeischen Erkrankungen. Budapest. *Gyogyaszat*, 1912, n° 25.
- GENNERISCH. — Die Behandlung von Geschlechtrankheiten, *Munch. Med. W.*, 22 juillet 1913, p. 1609, n° 29.
- GERGÖ. — The curative effect of the normal animal serum in suppurative Processes, *Journ. of Surgery, Gynecology and Obstetrics* (Chicago), t. XV, n° 4, oct. 1912,
- GHON. MUCHA U. WIESNER. — Zur differential diagnose des gonokokkus u. meningokok u. seiner verwandten, *Centr. f. Bakt. Refer.*, Bd. XLII, 1909.
- GIMBERT. — Sur un cas de septicémie gonococcique terminé par une méningite cérébro-spinale, *Gaz. des Hôp.*, n° 13, 1912, p. 177.
- GRASSET. — Traité de Physio-pathologie.
— La sérothérapie spécifique, *Province Méd.*, n° 7, 15 fév, 1913, p. 67-69.
— Thérapeutique générale basée sur la physiopathologie clinique. Médications de la fonction antixénique générale, 1913. Montpellier, Coulet et fils, édit.
- GRIFFON. — Négat. de l'ident. du g. et du méningocoque. *Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp.*, Paris 1907, p. 1307.
- GRÖLL. — A propos de l'éruption sérique, sérum antigonococcique. *Dauphiné Méd.*, Grenoble 1910, XXXIV, 65.

- GUGGISBERG. — La question des vaccins pour la thérapeutique de la gonorrhée. *Münch. Med. Wochen.*, n° 2, 28 mai 1912, p. 1207.
- GUIARD. — Des complications locales et générales de la blennorrhagie chez l'homme. Paris 1898.
- GUIART J. & GRIMBERT. — Précis de diagnostic médical, chimique, microscopique et parasitologique. Lamarre, éd. Paris, 1912.
- GUICHARD. — Traitement du rhumatisme blennorrhagique par le sérum antiméningococcique. *Année Méd. de Caen*, nov. 1911, n° 14.
- HAGEN. — Die Behandlung der gonorrhoe und ihrer, complicationen mit gonokokkenvakzine. *Med. Klin.*, VII, n° 7, 18 fév. 1912, p. 272-275.
- HAMILTON. — *Journ. of. Am. Ass.* 9 avril 1910.
- HAMILTON & COCKE. — Trait. de la vulvovaginite par les vaccins. *Journ. of. Infect. Diseases.* 1908, p. 158.
- HANSTEEN. — Über vakzinebehandlung gonorrhischer affectionen. *Archiv. f. Dermat. u. syphilis.* 1911. Bd. 106, 4, 1, 3.
- HARRISON & HAROLD. — The treatment of gonorrhea and some of its complications. *Journ. of the Royal Army med. Corps.* vol. XIX, n° 4, oct. 1912, p. 398-408.
- HARRISON & HOUGHTONE. — Trait. de la blennorrhagie par les sondes chauffées. *Journ. of. the Royal Army med. Corps*, fév. 1913, p. 135.
- HARTWELL. — The treatment of gonorrheal arthritis with vaccine (51 cases). *Tr. Am. Urol. Assoc.* 1909, Brockline, 1910, III, 175-188. *Centralbl. f. Bakt.*, p. 91, 1911, Bd. 50, n° 3.
- HAUSER. — Die differentialdiagnostische u. therap. Bedeutung der gonokokkenvakzine in der gynäkologie. Inaugural Dissert. Universität, Rostock, juin 1913.
- HECHT u. KLAUSNER. — Über neuere gonorrhoebehandlung. *Berl. Klin. Wochenchr.*, 1911, n° 20, p. 894.
- HEINEMANN A. GATERVOOD. — Concentration of antigonococcie sera. *Journ. of. infect. Diseases*, vol. 10, 1912, n° 3, p. 416.

- HEINSIUS. — Versuche für vakzinebehandlung der weiblichen gonorrhoe. *Monatsch f. geburts. u. gyn.* Bd. XXXIII, Heft. 4 u. 5.
- HEITZ-BOYER. — Trait de l'orchi-épididymite blennorragique, *Presse Méd.*, 28 sept. 1912.
- HIRST. — Antigonococciesérum, *Illinois M. J.*, Springfield, 1909, XV, 643-646. Serothérapie of gonorrheal arthritis, *American medicine N. Y.*, août 1910.
- HERESCO & CÉALIC. — Trait. des compl. articulaires de la blenn. par le sérum antiméningococcique. *Journ. d'Urologie*, t. I, n° 4, 15 avril 1912, p. 477.
- HEYMANN & MOOS. — Vaccinebehandlung der weiblichen gonorrhoe. *Monats. f. geburtshilfe u. gyn.*, Bd. XXXVII, n° 5, mai 1913, p. 625-633.
- HIBLER. — Diagnostick des micr. méningitidis u. d. micr. gonorrheal, *Wiener Klin. Wochens.*, 20 juin 1910, p. 1207.
- HIGGINS. — Report on two cases treated by Dr Watabiki's gonococcus vaccine, *Sei i Kwai, M. J. Tohyo.*, 1911, XXX, 31.
- HOBART EGBERT A. OWEN O'NEILL. — Sera a. vaccines, *N. Y. Med. Journ.*, 1912, t. XCIV, n° 20, 11 nov.
- HOBORT. — Ueber die vakzinationen. Thérapie gonorrhoeischer Prozesse. *Inaug. Dies.*, Bonu, mai 1913.
- HOLLISTER. — Gonorrhea in young women, research work and conclusions in vaccine therapy. *Southern California Pract. Los Angeles*, janv. 1910.
- HORWITZ. — Vaccins dans l'épididymite, 211 cases of complications. *Amer. Assoc. G. V. Surgeons*, 1911, 3 juin, N.-York, *Journ. d'Urol.*, n° 4, t. II, 1912, p. 577. *Boston Med. Journal Surg.*, 1912, p. 51.
- HOUGHTON. — Opsonins and Bactérial vaccines. University of Michigan, 1907. cité par Dieulafoy.
- HUFELL. — Vaccinediagnostick u. thérapie der gonorrhoe beim Weibe. *Monatschr. f. geburtshilfe u. gyn.*, Bd. 36, 1912, H. 5, p. 343-350.
- HUSTEIN & WIENER. — La vaccinothérapie en chirurgie. *Journ. de Chirurgie et Annales de la Soc. Belge de chirurgie*, 8 juin 1912, n° 6, p. 269.

- HUTCHINGS. — Bactérial inoculation in the treatment of gonorrhea. *Journ. Dermat. a. gen. Urin. Diseases*, St-Louis 1908, XII, p. 46-49.
- HUTINEL. — Sérothérapie et anaphylaxie dans la méningite cérébrospinale. *Presse Méd.*, 2 juillet 1910, p. 497.
- HYDE. — Gonococcic vaccine in treatment of chronic urethritis, *Medical Sentinel Portland, Oreg.* 1909, XVII, p. 72-75.
- ILLMANN. — Urethr. gonoc. vaccines. *N.-York Med. Journ.*, 1908, p. 1228.
- INOUE. — Die wirkung des thierserum, gonococcic vaccins. *Japonische zeitsch. f. Dermat. u. Urol.* mars 1911, p. 383.
- JACK. — Gonorrheal arthritis treated by vaccine therapy. *Glasgow, Med. Journ.*, t. LXXIII, n° 4, avril 1910.
- JAKOWLEW U. JASSNITZKY. — Vakzine therapie bei gonorrhoe, *Russ. zeitschr. f. haut u. gesch. krankheiten*, *Münch. Med. Woch.*, 28 nov. 1911, n° 48, p. 2577.
- JAMIESON & REITER. — Vaccinebehandlung gonorr. komplikationen. *Berl. Klin. Wochens.* 1910, XIVII, p. 1663-65.
- Epididymitis. *Monat. f. prakt Dermat.* Bd. 52, n° 1.
- JARVIS. — La vaccinothérapie des infections gonococciques par la méthode opsonisante de Wright. *Presse Méd.*, Paris 1910, XVIII, p. 161-164.
- JENCKEL. — Vakzinetherapie (Arthigon), Altonaer aerztlicher verein, 8 nov. 1911. *Münch. med. Wochens.*, 27 fév. 1911, n° 9, p. 478.
- JOUSSET. — La méthode opsonique de Wright. *Bull. med.*, 15 et 18 mai 1907.
- Recherches expérimentales sur l'autosérothérapie et ses dangers. *Archives générales de Médecine*. fév. 1912.
- JUNGANO. — Vaccinothérapie. *Ther. des Ur. chron. blenn.* *Ann. des mal. gen. Ur.*, 1910, 2, p. 1345-1453.
- KALLOS. — Praktische erfolge mit der michaelischen gonokokken vaccinetherapie. *Ally med. cent. zeit.*, 81^e année, n° 33, 17 août 1912, p. 431.
- KEIHL. — The treatment of chronic urethritis by vaccines.

- J. Kansas m.*, Soc. Kansas city, Kan. 1910, p. 119-121.
- KEYES. — Observ. upon the perçistance of gonococci in the male urethra. *Amer. Journ. of, the medical Sciences*, vol. 143, 1902, n° 1, p. 107.
- KIELLEUTHNER. — Bericht über Urol. Forschungsergebnisse aus dem II Halbjahr 1910. *Münch. med. Wochen.*, n° 14, avril 1911, p. 757.
- KINNEAR. — *Amer. journ. of. Dermat.*, 1908, ref. nach Brück.
- KLINGMULLER. — Über die Behandlung der gon. des mannes *Geburt. der Dermat. u. Syph. u. Krank. des Urogen.* App. 1912, Heft 3.
- KOCH. — Etudes Bacter. sur le méningocoque. Th. de Doct., Paris, juin 1909, p. 22.
- KOLLE & WASSERMANN. — Hanbbùch der Pathogenen mikroorganismen. Art. von W. Scholtz über : Immunität bei gonorrhoe, Bd. 4. *Iena verlag b. Fischer*, 1904, p. 1160.
- KNORR. — Zurdiagnose und therapie der gonorrhoe. *Centralblatt. f. B.*, Bd. 39, p. 312, 1907-08.
- KÖHLER. — Vakzine-diagnostik und thérapie bei gonorrhoeischen affectionen, *Wiener Klin. Woch.*, t. XXIV, n° 45, 9 nov. 1911.
- KIEFER & FURBINGER. — *Berl. klin. Wochen.*, 1896.
- KRIST. — Antigonococcic serum in gonorrhea. *Kharkov. m. J.*, 1909, VIII, p. 362-365.
- KUTNER U. SCHWENK. — Der therapeutische und diagnostische wert des gonokokkenvaccins. *Zeitsch.. f. ärztl. Fortbild.*, 1912, n° 5, p. 144.
- LAITINEN. — Beiträge zur kenntniss der Biologie der gonococcus. *Centralblatt. f. Bact.* 1898, Bd. XXIII.
- LAKE. — *Journ. of. Am. Ass.* 1910, LIV, p. 611. *Of. monatshr. f. prakt. Dermat.*, Bd. 51.
- LANDOUZY. — Les sérothérapies, 1898.
- LANG. — The treatment gonorrheal iritis by vaccines. *Archives of the Middlesex. Hospital*, juillet 1911, p. 1.
- LASSERRE. — Trait. de l'arthrite blenn. par le sérum anti-méningococcique. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 11 mai 1913.

- LE MASSON. — Traitement des infections génitales à gonocoque par les injections de sérum antiméningococcique. Soc. d'Obst., Paris 8 nov. 1909.
- Note sur l'application du sérum de Flexner au traitement de l'infection gonococcique aiguë de la femme.
- LÉPINE. — Sur l'anaphylaxie. *Semaine Méd.*, 1^{er} Mars 1905. p. 1189-1198.
- LESCHNEW. — Zur Frage Behandlung mit antigenokokken sérum. *Folia Urologica*, t. V, n° 3, août 1910. *Ann. des m. des Org. gen. Ur.*, 1911, 2, p. 1340.
- LESNÉ. — Un cas d'anaph. mortelle avec le sér. antiméningo. avec inject. ant. Soc. Med. des Hôp., 26 juillet 1912.
- LESNÉ & RICHEL FILS. — Les accidents sériques et leur traitement. *Journ. Méd. Français*, 15 janv., p. 31-40.
- LESPINASSE. — Diagnostic and therapeutic use of gonococcus vaccin and antig. sérum. *Illinois M. J.*, Springfield, 1912, 21, 446.
- LISZNAI IMRE. — Die Arthigen Behandlung von gonorrhoeischen complicationen. *Budapesti Orvosi Ujsag*, n° 9, 27 févr. 1913.
- LONDON J. — La vaccination gonococcique. *American Journal of Surgery*, vol. XXVI. New-York, 11 nov. 1912, p. 395.
- LOP. — Arthrite Blennorragique aiguë avec hydarthrose. Tentative d'autosérothérapie. Guérison. *Gazette des Hôp.*, p. 1489, 19 sept. 1912, n° 107.
- LOXTON. — The treatment of chronic gonorrhea by antigenococcal vaccine. *Brit. M. Journal*. Londres, 1909, I, p. 531.
- LUYS. — Path. du Rhumat. gonococcique. *La Clinique*, 9 fév. 1912, n° 6, p. 32.
- MAC ARTHURS. — Urethritis Vaccines. *Surg. Gyn. a. Obst. Annales*, 1907, V, p. 373.
- MAC DONAGH & KLEIN. — The vaccine treatment of Gonorrhea. *Royal Soc. of Med. Path. Section. The Lancet*, vol. CLXXXIII, 39 nov. 1912, p. 1508.
- MAC DONALD. — Observations drawn from one hundred cases treated by vaccine therapy. *Journal of The Amer. Méd. Assoc.*, vol. LIV, 1910, n° 12, p. 966.

- MAC KINNEY. — Clinical Results following the use of vaccines and sérums in treatment of gonorrhea and its complications. *Journ. of Amer. Med. Ann.*, 19 nov. 1910, p. 1839.
- MAC OSCAR. — The treatment of Gonorrheal Rheumatism with a Vaccine. *The Lancet*, t. CLXXVII, n° 4496, 30 oct. 1909.
- MAININI. — L'action du vaccin gonococcique sur les arthrites à gonocoques. *Revue Médicale*, 16 janv. 1909, n° 5, p. 40, 42.
- MARFAN & DEBRÉ. — Gonohémie à manifestations viscérales multiples. Vaccin de Wright et sérum antiménin-gococcique. C. R. Soc. Méd. des Hôp., 3 juin 1910, p. 712.
- MARTIN & DARRÉ. — L'Anaphylaxie en sérothérapie. *Bull. Méd.*, 9 nov. 1912, p. 1007, 1016. (Rapport au Congrès français de Médecine de Paris, 1912).
- MARTIN (W.-B.-M.). — The isolation of the gonococcus and its differenciation from allied organisms. *J. Path. and Bacteriol.* Cambridge, 1910-11, XV, p. 76, 107.
- MARTINOTTI. — Infection blennorragique et troubles nerveux (Vaccin). *Clin. Méd. Ital.*, 1911, n° 10, p. 641.
- MAUTÉ. — Essai de vaccinothérapie de la blennorragie aiguë chez l'homme. *Journal des Praticiens*, 7 août 1909. *Ann. des Mal. Gén. Urin.*, 1911, 1, p. 875.
- Vaccinothérapie (technique, indications, résultats, *Consult. Méd. Franç.*, n° 29. Poinat, éd., Paris.
 - Ma pratique de la vaccinothérapie. *Soc. de Biologie*, 27 mars 1909, LVI, p. 517.
- MENZER. — Ueber Vakzinetherapie. *Münch. Med. Wochen*, n° 49, p. 2638, 1911, 5 décembre.
- Die Kausale Behandlung der Akuten und chronischen Gonorrhoe des Mannes. *Münch. Med. Wochenck*, t. LVIII, n° 46, 14 novembre 1911, p. 2434, 2438.
 - Weiteres zur Frage der Behandlung der Gonorrhoe beim Mannes. *Münch. Med. Wochen*, p. 38, n° 2, 9 janv. 1912.

- MENZER. — Die Vakzinethérais der Gonorrhœa. *Münch. med. Wochens*, 25 juin 1912, n° 26, p. 1462.
- MERCK. — Vaccins antigonococciques. *Annales de Merck-Darmstadt*, 1909, p. 15 et 92, 1910, p. 364.
- MERCURIEW ET SILBER. — Die Anwendung der Gonokokkenvakzine bei gonorrhœ. *Wiener Klin. Therapeutisch. Wochens*, 1914, n° 28, p. 769, 778.
- MICHAELIS. — Therap. Werth des Gonokokken vaccins. *Berl. Klin. Woch.*, 1^{er} avril 1912, p. 666.
- MILHIT. — Les opsonines, étude physicochimique et biologique. Thèse de Paris, 1909.
- MILHIT & TONON. — Gonocoque et Méningocoque. *Presse Médicale*, 15 janvier 1908, p. 34.
- MILLER. — Cases Treated by injections of Bacterial vaccines. *Glasgow Med. Journal*, 1900, avril, p. 262.
- MINET & LECLERC. — Les applications pratiques de l'anaphylaxie, 1913. *Actualités Médicales*. Baillière et fils, édit.
- MIRO. — Seis cases tratades con suero antigonococcico. *Rev. Méd., Cubana*. Habana, 1908, XII, p. 88, 96.
- MIRONOFF. — Qu'a donné l'emploi de la Vaccination antigonococcique au lit des malades ? *Journal Akouch. i jenkich bolez*. Saint-Pétersbourg, t. XXVII, n^{os} 7, 8, juillet, août 1912.
- MITTENDORF. — Gonorrheal ophtalmia treated with Gonococcus vaccines. *Med. Rev.*, N.-Y., 8 mars 1913, n° 2209, p. 428.
- MOLTSCHANOFF. — Ueber das Gonococcentoxin und seine Wirkung auf das Nervensystem. *Münch. med. Wochensch.*, 1899, n° 31.
- MONGOUR. — Les prétendus dangers de la Sérothérapie. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1896, XXVI, 1.
- MONTEFUSCO. — La vaccination au cours des Maladies infectieuses. *Gaz. Méd. Sicil.*, 1^{er} déc. 1912, p. 540, 546.
- MONTEUX. — La Sérophylaxie diphtérique. Thèse de Lyon, 1913.
- MORLAND. — Ueber die Klinische Bedeutung der Opsonine. *Inang. Dissert.* Berne, 1908.

- MOORE. — Antigonococcie sérum. Texas state M. J. Fort. Worth, 1909, 1910, p. 675.
- MORICHAN-BEAUCHANT. — Le trait. des affect. staphylococciques et gonococciques par les vaccins de Wright. *Arch. méd. Chir. de Province*, 15 mars 1910, n° 3.
- MORROW A. BRIDGMAN. — Gonorrhea in girls. Treatment of three hundred cases. *Journal of the Amer. med. Ass.*, vol. 58, 1912, n° 21, p. 1564.
- MOSCOU. — Urétrites blenn. traitées par le sérum antiméningococcique. *Assoc. Fr. d'Urologie*, 6, 8 oct 1910, XIV ; Session, Paris.
- Septicémie gonoc. guérie par le sérum antiméningo. *Presse Méd.*, 22 octob. 1910, n° 85, p. 795.
- MOURIQUAND. — Les injections intrarectales de sérum antidiphthérique. *Journ. des Praticiens*, 2 mars 1912, n° 9, p. 129.
- MULLER. — Die therapeutische und diagnostische Bedeutung der Vaccination bei gonorrhoe des Mannes. *Med. Klin.*, n° 43, 27 oct. 1912, p. 1739, 1742.
- MULLERN-ASPEYREN. — Trois cas de blennorragie traités par les vaccins. *Soc. de Dermat. de Stockholm*, 22 déc. 1910.
- MULZER. — Diagnose u. therapie der Gonorrhoeischen Erkrankungen. Berlin, 1913. Springer, édit.
- MURREL W. — Rhumatisme blennorragique. *The practitioner*, vol. LXXXVIII, n° 1, janvier 1912, p. 34.
- NAKANO. — Ueber Serumbchandlung der Gonorrhea, *Japan. Zeitsch. f. Derm. und. Urol.*, nov. 1911, p. 1232.
- NAKANO U. KANASTUZAKI. — Ueber die Behandlung von Epididymitis gonorrhoeica. *Japan. Zeitsch. f. Ur. u. Dermat.*, déc. 1909, p. 939.
- NEISSER. — Micrococcus Gonorrhoe. *Centralblatt für med. Wiss.*, 1879.
- Vaccinothérapie. Aerztlicher Verein in Frankfurt, A. M., 23 oct. 1911. *Münch. med. Woch.*, 19 déc. 1911, n° 51, p. 2766.
- NEITEN. — Vaccine therapy in gonorrhea. N. Orl. M. et S. J., 1908, LXI, p. 121-125.
- NEU. — Zür specifische diagnostick u. therapie des Weibli-

- chen Adnexgonorrhea. *Monats. f. Geburst. u. Gyn.*
Bd. 37, H. 2.
- NEUFELD. — Sur le dosage du sérum antiméningococcique.
Progrès Médical, 1911, n° 9, p. 114.
- NICOLAYSEN. — Zür Pathogenität u. Giftigkeit des Gonococcus. *Centr. f. Bakt.*, 1897, Bd. XXII.
- NICOLLE & BLAISOT. — Sur un nouveau vaccin antigonococcique. Comm. à l'Association d'Urologie, 10 oct. 1913. Compte rendu de l'Académie des Sciences, 24 nov. 1913.
- NOGUÉS. — Trait. des complic. de la blenn. par le sérum antiméningococcique. Assoc. Fr. d'Urologie. Paris, 6, 8 oct. 1911.
- OCKLEY. — Arthrites of Gonorrheal origin and the use of Gonococcus Vaccine. *Ohio State med. Journal*. Columbus, janv. 1911.
- OHLMACHER. — Epididymitis gonorrhoea (Vaccine). *Journ. Amer. med. Assoc.*, 1907, XLIII, p. 571.
- O'NEIL. — Summary of results reported of vaccines and sera in Urology. *Amer. Assoc. of Gen. Ur. Surgons*, 1910.
- PALMER. — Stock vaccines in Acute Gonorrhea. *Med. Rec.*, N.-Y., 1911, LXXIX, p. 337.
- PANOFF. — The vaccine treatment of gonorrheal Complications. *Amer. Journ. of Surg.*, XXVI, sept. 1912, n° 9, p. 332, 336.
- PAPÉE. — Ueber die Vakzine-Therapie der gonorr. Komplikationen. *Lwowski Tygodnik Lekarski*, 1912, n° 22.
- PARSCHE. — Report of a case of gonorrheal arthritis treated with antigonococcic sérum. *Buffalo M. J.*, 1908, 1909, LXIV, p. 434-435.
- PÉJU. — Sur l'étendue et la signification des coagglutinines bactériennes. Thèse de Lyon, 1908.
- PINTO. — Le Gonocoque, morphologie, cultures, virulence. *Journ. de Phys. et Path. Gén.*, 1904, p. 1058.
- Les rapports du gonocoque et du méningocoque. *Ibid.*, 15 nov. 1904, p. 1081.
- PISSAVY & CHAUVET. — Traitement du rhumatisme blennorr. par les inject. de sérum antiméningococcique.

- Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. de Paris.* 1904, II, p. 435.
- PISSÁVY & RENDU. — Arthrite gonococcique suppurée, consécutive à une prostatite latente datant de 8 ans avec emploi (inefficace) du sérum antiméningococcique. *S. Méd. Hôp. Paris*, 20 janv. 1911, 1, p. 241.
- PLICQUE. — Accidents de la Sérothérapie antiméningococcique. *Bull. méd.*, 7 avril 1912, p. 741.
- Traitement du pseudo-rhumatisme blennorragique par le sérum antiméningo. *Bull. méd.*, 7 avril 1912, p. 729.
- PLUMMER. — An interesting case of gonorrheal arthritides treated with serum. *Vermont m. month.* Burlington, 1909, XV, 71.
- POLOUBOGATOFF. — De l'emploi du sérum antigonococcique dans les aff. gén. de la femme. *Akovch. i jensk. bolezniĭ*, XXVI, n° 12, déc. 1911, p. 1575, 1609.
- PROCHASKA. — Bakt. untersùchungen bei gonorrhoeisch. Allgemein infektionen. *Deutsch. Archiv. f. Klin. mediz.*, 1909, LXXXIII, p. 184.
- RAMOND. — Arthrite suppurée traitée par le sérum antiméningo. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 10 nov. 1911, 2, p. 307.
- Guérison du Rhum. Blenn. par le sérum antiméningococcique. *Soc. Méd. Hyg. de Paris*, 25 nov. 1910. *Presse médicale*, 30 nov. 1910, p. 899.
- RAWLS. — The présent states of gonococcus infection. *N. Y. med. Journ.*, vol. 95, 1912, n° 2, p. 65, 69.
- REBER KARL. — Die Erfolge der Vakzinetherapie bei der Gonorrhoe. Inaug. Berlin, 1912. 16 S. A. G. Hallersche Buchdr. *Revue Suisse de médecine*, 9 nov. 1912, n° 3, p. 76.
- REITER. — Le diagnostic des affections annexielles par les vaccins de Wright. *Zeitschrift f. Gebürts u. Gyn.*, LXVIII, 1911, n° 1, p. 471, 497.
- Die Prinzipien der Vakzinetherapie, *Berl. Klin. Wochen.*, n° 27, 1911.
- Die Bedeutung der Vakzinetherapie für die Uro-

- logie. *Münch. med. Woch.* 14 mai 1912, n° 20, p. 1120.
- REMLINGER. — Sur le nouveau vaccin de Nicolle. C. R. Soc. de Biologie, t. LXXV, 1913, 21 novembre, n° 32.
- RENAUD. — Immunisation préventive et thérapeutique par de nouveaux vaccins obtenus grâce aux rayons ultraviolets. Paris, janvier 1911. J. Rousset, éditeur.
- RENAUX. — Vaccination et Vaccinothérapie. *Journal médical de Bruxelles*, t. XVI, n° 50, 14 déc. 1911, p. 167, 168.
- REY. — Culture du Gonocoque dans le sang circulant. Soc. Méd. des Hôp. de Lyon. In *Lyon médical*, 26 mai 1911, p. 1119. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*. juillet 1912.
- RICHEL. — L'Anaphylaxie. *Presse méd.* Paris, 1908, XVI, p. 185, 187.
- Immunité. Antianaphylaxie. C. R. Société de Biologie, 1910, p. 252.
- De la délimitation de l'Anaphylaxie. *Journ. médical Français*, 15 janv. 1913, n° 1, p. 14.
- RICHEL FILS & LESNÉ. — Les accidents sériques et leur traitement. *Journal médical Français*, 15 janv. 1913, n° 1, p. 34.
- RITCHIE JAMES. — Die Vakzinetherapie. *Edinburg med. Journ. ref. Münch. med. Woch.*, n° 35.
- ROBERTSON. — Vaccins dans les prostatites. *Journ. Amer. med. Ass.*, 1909, LIII, 797.
- ROBINSON. — A note on the use of Neisser bacterin (Gonococcusvaccine) in gonorrheal arthrites *Am. J. Urol. N.-Y.*, 1908-09, p. 110, 112.
- ROGERS A. TORREY. — The treatment of gonorrheal infections by a spécifique antiserum. *Journal of The Amer. med. Assoc.*, 1906, n° 4, p. 263, et 1907, 14 sept., p. 918.
- ROHRBACH. — Ueber neuere Behandlungsmethoden Gonorrhöischer Komplikationen. *Dermat. Zeit. Bd. XIX*, janv. 1912, p. 1, 22.
- ROOKER. — Prostatites traitées par la vaccinothérapie. *Journ. Amer. med. Ass.*, 1910, LIV, p. 126.

- ROSENTHAL. — Clinical notes on gonorrheal cases treated with sérum, *Atlanta Journal Rec. med.*, 1909-10, XI, 635.
- ROUCAYROL & RENAUD-BADET. — Contribution à l'étude des Urétrites. Emploi du vaccin gonococcique auto-gène. *Journal d'Urologie*, tome II, 15 déc. 1912, n° 6, p. 835.
- RUPPEL. — Ueber den Diplococcus intracellularis meningitidis u. seine Beziehungen zu den Gonokokken. *Deutsche med. Wochens.*, 1906, p. 1366.
- RUSH. — Gonorrhea ; with report of cases in which gonococcic u. staphylococcic vaccine were used. *Gulf States. J. M. et S. Mobile* 1909, XV, 614, 629.
- RYGIER. — Ueber Arthigonbehandlung der gonorrhöischen Vulvovaginites Kleiner Mädchen. *Deutsche med. Wochen*, 1911, 14 déc., n° 50, p. 2334.
- SALLE. — Trois observations d'urétrite blennorragique traitée par le sérum antiméningococcique. *Lyon médical*, 17 nov. 1912, n° 46, p. 817.
- SANO. — Die Behandlung mit Gonokokkenvaccin bei gonorrhöischen Leiden des Mädchens. *Japanische Zeitsch. f. Dermat. u. Urologie*, janv. 1911, p. 159.
- SANTI. — Sull'uso del Vaccino antigonococcico a scopo terapeutico et diagnostico. *La Ginecologia*, 8^e année, 15 août 1911, p. 445.
- SATTERLEE. — Gonorrheal arthritis treated by gonococcus vaccines. *N.-Y. State Journal of medicine*, déc. 1910.
- SCHAEFFER. — Vaccins dans la blennorragie. *Thérapeutiq. Gazette*, 15 avril 1911.
- SCHAEFFER J. — Beitrag zur Frage der Gonokokkus Toxine. *Forschritte d. med.*, 1897, n° 21.
- SCHANZ. — Ueber die Variabilität der Gonokokken. *Deutsche med Wochens.*, 1904, n° 16. Rep. *Centralblatt. f. Bakt.* 1904-05. Bd. 35, p. 489.
- SCHIELE U. DORBECK. — Ein Fall von Endocarditis gonococcica erfolgreich mit Injektion von Gonokokken sérum behandelt. St-Petersbourg, *Med. Wochensh.*, 1910, p. 605. *Centralblatt.*, 1911, Bd. 49, n°s 10-11, p. 313.

- SCHINDLER. — Über die Wirkung von Gonokokkenvaccin auf den Verlauf gonorrhöischer Prozesse. *Berl. Klinische Wochen.*, 1910, n° 31.
- Über neuere Methoden der Gonorrhoebehandlung und der Aktiven Immunisierungen mit Gonokokkenvaccin. *Berl. Klin. Wochen.*, 1910, u° 40.
- Die Behandlung der Gonorrhö. *Münch. med. Wochen.*, 1912, p. 988.
- SCHLINGENBERG. — Die Vaccinbehandlung der Weiblichen Gonorrhö. *Archiv. f. Gyn.*, XCVI, 2, 1912. Ref. *Journal d'Urol.*, t. 1, n° 6, 15 juin 1912, p. 868.
- SCHMIDT. — Gonorrheal vaccine and antigonococcic serum. *Therap. Gaz. Detroit.*, 1910, XXVI, p. 609, 620.
- Über die Spezifische behandlung der Weiblichen Gonorrhö. *Berl. Klin. Wochensch.*, 1912, n° 29, p. 1379.
- SCHOLTZ. — Biologie des Gonococcus. *Arch. für Dermat. u. Syphilis.*, 1899, vol. 49.
- SCHNEIDER. — La Vaccinothérapie dans les affections bactériennes des voies urinaires. II^e Congrès de la Société Allemande d'Urologie. 19, 22 avril 1909.
- SCHMUTZ. — Traitement des épididymites aiguës blenn. par le sérum antiméningococcique. Thèse de Paris, 5 juin 1913.
- SCHULTZ. — Klinische Erfahrungen mit den Gonokokken Vakzin Arthigon (Brück). *Deutsch. med. Wochens.* 14 déc. 1911, n° 50, p. 2331.
- SCHUMWAY. — Metastatic Gonorrheal Iritis treated with Neisser bacterin. *College of physicians of Philadelphia.* 1911, 15, XI, II.
- SELLEI. — Die Vaccinebehandlung der Gonorr. Prostatitis u. arthritis. *Med. Klinik.*, 1911, n° 36, p. 1383.
- Die Bedeutung der Vakzinetherapie für die Urologie. *Deutsch. med. Woch.*, 13 juin 1912, p. 1146.
- SERKOWSKI. — Vaccinothérapie. *Przegląd chorób Skornych i Wenerycznych*, 1911, 9, 10, p. 221.
- SHROPSHIRE. — Treatment of deep seated gonorrheal infections with gonococcic vaccines. *Alabama M. J.* Birmingham., 1907-08, XX, p. 332, 349.

- SHROPSHIRE. — Report of five hundred cases of Gonorrheal infection treated with gonococcic vaccin. *Alabamea Med. Journ.* Birmingham, 1910, XXIII, p. 62.
- SÉE. — Le Gonocoque. Thèse de Paris, 1896.
- SIMON. — Du traitement de la gonorrhée par l'Arthigon. *Münch. med. Wochens.*, n° 10, 5 mars 1910, p. 521.
- Ueber Vakzinetherapie insbesondere bei Gonorrhoe. *Münch. med. Woch.*, 10 déc. 1912.
- SLINGENBERG. — Le trait. de la blennorr. féminine par la vaccination. *Arch. f. Gyn.*, 1912, XCVI, 2, p. 344, 356.
- SOUPLET. — La Blennorragie, maladie générale. Thèse de Paris, 1893.
- SPENCER. — Vaccin antigonococcique dans l'épididymite. *Amer. Journ. Urologie*, janv. 1911, p. 22.
- SPOONER. — Prevention and abortion of gonorrhea. *J. Dermat. a. Gen. Ur.*, Dis. St-Louis, 1908, XII, 74, 78.
- SSEMJONOW. — Klin. Beobachtungen über die Wirkung des Gonokokkenvakzins bei chronischer Gonorrhoeischer Arthritis. *Münch. med. Woch.*, 22 juillet 1913, n° 29, p. 1622.
- SSOWINSKY. — Ueber die Behandlung der gonorrhoeischen Erkrankungen mit vakzine. *Russky Wratsch.*, 1910, n° 20, p. 700.
- STEER. — Serotherapy use of gonococcic bacterins and vaccins. *Arkansas Med. Society*, 2-5 mai 1911.
- STELLWAGEN. — The treatment of gonorrheal infections by antigococcic serum. *Therap. Gaz. Detroit*, 1910, XXVI, p. 248-252.
- STEPHENS. — The use of gonococcic vaccine in the treatment of gonorrhea. *Internat. J. Surg. N.-Y.*, 1909, XXII, p. 49.
- STERN. — Arthigon behandlung bei vulvovaginitis gonorrhoeica. *Won. f. geb. u. gyn.*, vol. XXXV, fos. 6 juin 1912, p. 747.
- STERNBERG. — Méthode de l'immunisation active dans la gonorrhée de la femme. *Journ. Akouch. i. jens. boleznieï*, St-Péterb., t. XXVII, n° 3, 7 et 8 juillet-août 1912.

- STOCKMANN. — Le trait. de l'arthrite blenn. par le vaccin.
The British med. Journ., 2 déc. 1911, n° 2659,
p. 1465.
- STONER. — A resume of vaccine therapy, Philad, 1911.
Amer. Journ. of the med. Sciences, February 1911.
- STRUBELL. — Ueber vakzinethérapie. *Münch. med. Wochen.*
1911, n° 19, p. 1037.
- STROMINGER. — Note sur un cas de septicémie gonococci-
que guérie par des inj. de sér. antiméningo. *Ann.*
des mal. des Org. gen. Ur., 1910, n° 21.
- Arthritis gonoc. vindecata cum sero antiméningo.
Revista Spitalul., 1911, n° 1., Association Française
d'Urologie, 1910-11.
 - Note sur le traitement des complications générales
et locales de la blenn. par le sérum antiméningo.
Ass. Franç. d'Urologie. Procès-verbal 1911, Paris
1912, XV^e session, p. 307.
- SWINBURNE. — Observations with the Rogers-Torrey anti-
gonococcic sérum. *Journ. of the Amer. med. Assoc.*
26 janv. 1907, p. 317. *Medical Record*, 1908, LXXIV,
p. 825-827.
- The thérapeutic value of the antgonococice sérum
and gonococic bactérins. *Med. Rec. N.-Y.*, 1909,
LXXVI, p. 687.
 - A further report on antgon. sérum and antgono.
bacterins, *J. Urol. N.-Y.* 1910, VI, p. 382-390.
- SWINBURNE. — L'arthrite blenn., méthodes de diagnostic
et de traitement. *Med. Record*, LXXXI, 25 mai
1912, n° 21, p. 975-980.
- TAMASSI. — Le rhumat. articulaire gonococcique. *Pester*
med. chir. Presse, 1912, n° 41, 42, 43, p. 328, 336 et
343.
- TEDESKO. — Ueber arthigonbehandlung der arthritis gon-
orrhoeica. *Wiener med. Woch.*, n° 10, 1^{er} mars
1913, p. 635.
- TEREBINSKAIA-POPOVA. — Sur le serodiagnostic et la vacci-
nothérapie dans la blennorrhagie. *Journ. akoù. i*
yensk. bolez., St.-P. XXVII, n° 7, 8 juillet, août
1912.

- THÉVENOT. — Cas de septicémie hémorragique au cours d'une blennorragie. *Lyon med.*, 12 mai 1912, p. 1029.
- THOMAS. — Statos of thérapy by antigenococcus sérum gonococcus bacterin and pyocyaneus bacterin. *The journ. of the Amer. med. Assoc.* 22 janv. 1910, LIV, n° 4, p. 362.
- TORREY. — An antigenococcus sérum effective in the treatment of gonorrheal rheumatism. *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, XLVI, 1906, n° 4.
- Bacterioysies of the gonococcus and of the méningococcus with normal and specific immune rabbit sérum. *Journ. of med. Research.* Boston 1907, IX, p. 329 et 1908, p. 347.
- TUDEHOPE. — Note of a case of gonorrheal Pyemia. *Lancet*, 22 fév. 1913, n° 4669, p. 527.
- TUTTLE. — Succes ful treatment of a case of specific salpingites with gonococcus vaccine. *Med. Record.* 5 mars 1910, p. 405.
- UHLE & MAC KINNEY. — Clinical observ. on antigenococcie sérum *Journ. Amer. m. Ass.* Chicago 1908, LI, 106-108.
- UTEAU. — Trait. de la blennorragie par les injections intraurétrales de sérum antiméningococcique. *Toulouse médical*, 1^{er} juillet 1910, p. 188.
- Sur le traitement des complications générales et locales de la blennorragie par les injections de sérum antiméningo. *Associat. Franç. d'Urologie* 1911, 15^e session, p. 311.
- VAIL. — Bacterial vaccine thérapy in gonorrhea. *Illinois M. J.*, Springfield 1908, XIV, p. 25-28,
- VAINSTEIN. — Die vakzination thérapie bei einigen gyn. erkrankungen. *Thérap. Obosr.* Odessa. 1908, 18. *Münch. med. Woch.*, 1910, n° 14, et 25 mars 1913, n° 12, p. 665.
- VANDEGRIFT. — Successfull treatment of. gonorrheal chorio-iritis by vaccines. *Journ. Amer. med. Ass.*, vol. 58. 1912, n° 23, p. 1756.
- VAN DE VELDE. — Spezif. diagnostik u. thérapie der wei-

- blichen gonorrhoe. *Monatsch. f. geb. u. gyn.* 1912, 35, 4, p. 447.
- VANNOD. — Contr. à l'étude du gonocoque. *Centralbl. f. Bakt.*, Iena 1907, XLIV, Orig. 10, 140.
- VASSILIEF. — Sur les complic. de la vaccination gonococcique. *Nowoië v. meditzinie*, 15 sept. 1912, VI, 17, p. 1017-1021.
- VERBOFF. — Serumthérapie a. vaccinothérapie in gonorrheal diseases. *Vrach. Gaz. St-Peters.* 1911, XVIII, p. 1007-1035.
- VERHEYEM. — Action du vaccin antigono. du Dr Bertrand, sur les compl. de la blenn. *Annales de la Soc. Méd d'Anvers*, 1911, 73, p. 11.
- VOLTER. — Un cas d'infect. généralisée à gonocoque, vaccins et sérum antigonococciques, *Roussky Vrach.*, XI. n° 46, 10 nov, 1912, p. 1868-1870,
- VON OFENHEIM. — Vaccine thérapy, *The Practitioner*, LXXXV, déc. 1910, n° 6.
- WAEBER. — Zur Frage der serumbehandlung der weiblichen gonorrhoe. *Munch. med W.*, 22 juillet 1915, n° 29, p. 1620.
- WOLFF EISNER. — Zür vakzinationstherapie. *Munch. med. W.*, 25 fév. 1913, n° 8, p. 430.
- WALKER. — Epididymitis (vaccines). *The Practitioner*, 1908, LXXX, p. 723.
- VASSERMANN. — Ueber gonokokkenkultur u. gonokokken-gif. *Berl. Klin. Vochench.*, 1897, n° 32.
— Weitere mittheilungen. *Zeitschr. f. Hygiene u. Inf.*, 1898, XXVII, p. 298.
- WEEKS. — Vaccines. *Journ. of. Am. Ass.*, 1910.
- WITHE HALE A. EYRE. — The results of a year's use of vaccines, in general medecine. *Lancet*, 1909, vol. 6, p. 1586.
- WHITMORE. — Further observ. on therapeutic inoculations of bacterial vaccines. *Philippine, Journ. of Sciences Manila*, 1910, ser. R., V, n° 6, p. 665, et 1911, L, n° 14, p. 442.
- WOLFSOHN. — Ueber vakzinations therapie. *Berl. Klin., Woch.*, 1909, XLVI, n° 22, p. 1017; 1911, VIII, n° 33, p. 1509.

- WOLFSOHN. — Die Erfolge u. misserfolge der vakzination-
therapie. *Berl. Med. Gesellschaft*, 30 oct. 1912.
- WORMSER. — Gonocoque et faux gonocoque. *Journ. de Med.*
de Paris, 14 mai 1910, p. 346.
- WRIGHT. — Vaccinothérapie. *Britisch. Med. Journal*, 1900,
1, p. 122, 2, p. 112; 1901, 1, p. 336, 642, 649, 1072,
2, p. 1226.
- Principes et emploi de la vaccinothérapie. Commu-
nication à la Société Royale de Londres, 1903;
Comm. au LXXX^e Congrès des Natur. et Med.
Allemands à Cologne, 20-25 sept. 1908. *Centralblatt.*
f. Chirurgie, 14 nov. 1908, n° 46, p. 1368.
- Studies on Immunisation. *Constable*, London, 1909.
- YOUNG. — Report of 28 cases of gonorrheal rheumatism
treated with vaccines. *Virginia M. Sem, Month.*,
Richmond, 1910-11, XV, 121-123.
- ZIELER. — Ueber gonokokken vakzine. *Münch, med. Woch.*
1911, n° 26, p. 1426.
- ZIGLER. — Report of three cases treated with antigenococ-
cus sérum. *Med. Record*, N.-Y. 1910, V, 78, n° 16,
p. 674-676.
- ZUPNICK. — Die Beziehungen des méningokokken zu den
gonokokken. *Berl. Klin. Wochens.*, 1906, n° 53.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	11

PREMIÈRE PARTIE

Les Sérums

CHAPITRE PREMIER. — Le sérum antigonococcique. Données générales sur l'immunisation passive dans la blennorrhagie. Applications thérapeuti- ques. L'autosérothérapie.	13
CHAPITRE II. — Le sérum antiméningococcique contre le gonocoque. Mode d'action	25
CHAPITRE III. — L'emploi du sérum antiméningococ- cique dans la blennorrhagie	45
CHAPITRE IV. — Les inconvénients de la sèrothérapie- prophylaxie des accidents sériques et anaphy- lactiques.	79

DEUXIÈME PARTIE

Les Vaccins

CHAPITRE V. — La méthode opsonisante de Wright. Généralités sur la vaccinothérapie. Différents vaccins employés. Résultats en thérapeutique clinique. Réactions vaccinales.	95
CHAPITRE VI. — Les nouveaux vaccins. Vaccins sensi- bilisés de Besredka. Vaccins de Nicolle.	124
CONCLUSIONS	152
BIBLIOGRAPHIE.	157

TRÉVOUX. — IMPRIMERIE J. JEANNIN.
